

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

The Bioorganic Chemistry of Enzymatic Catalysis

MYRON L. BENDER

Departments of Chemistry and Biochemistry
Northwestern University
Evanston, Illinois

RAYMOND J. BERGERON

**Departments of Medicinal Chemistry
and Medicine University
of Florida Gainesville, Florida**

MAKOTO KOMIYAMA

**Department of Industrial Chemistry
Faculty of Engineering
University of Tokyo
Tokyo, Japan**

A Wiley-Interscience Publication

John Wiley & Sons

New York Chichester Brisbane Toronto Singapore

М. Бендер, Р. Бергерон, М. Комияма

Биоорганическая ХИМИЯ ферментативного КАТАЛИЗА

Перевод с английского
канд. хим. наук А. Д. РЯБОВА
и канд. хим. наук Ю. Л. ХМЕЛЬНИЦКОГО

под редакцией
чл.-корр. АН СССР И. В. БЕРЕЗИНА

Наукова бібліотека
ім. М. Максимовича
КНУ
ім. ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

1257881
Н - наукова
Ц: 3.70



Москва «Мир» 1987

ББК 24.2
Б46
УДК 542.97:577.15

Бендер М., Бергерон Р., Комияма М.
Б46 Биоорганическая химия ферментативного катализа:
Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. — 352 с., ил.

В монографии, написанной видными американскими специалистами в области катализа М. Бендером и Р. Бергероном и известным ученым из Японии М. Комиямой, обсуждаются закономерности гомогенного химического катализа и рассматриваются практически все виды каталитических процессов. Книга интересна тем, что в ней создано общее представление о катализе как явлении, общем для химии и биологии.

Книга предназначена для специалистов в самых различных областях органической и физической химии; благодаря учебно-методическому характеру она может использоваться как учебное пособие студентами химических и биологических факультетов университетов.

Б 1803000000-165
041(01)-87 92-87, ч. 1

ББК 24.2

Редакция литературы по химии

Монография

Майрон Бендер, Раймонд Бергерон, Макото Комияма

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА

Научный редактор Б. М. Комарова

Младший редактор И. С. Ермилова

Художник А. Д. Смеляков

Художественный редактор М. Н. Кузьмина

Технический редактор Т. А. Максимова

Корректор В. С. Соколов

ИБ № 5821

Сдано в набор 22.07.86. Подписано к печати 19.01.87. Формат 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 1. Печать высокая. Гарнитура литературная. Объем 11,25 бум. л. Усл. печ. л. 22,50. Усл. кр.-отт. 22,50. Уч.-изд. л. 22,76. Изд. № 3/4520. Тираж 3150 экз. Зак. 435. Цена 3 р. 70 к.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР». 129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Нагатинская ул., д. 1.

© 1984 by John Wiley & Sons, Inc.
All rights reserved. Authorized translation
from English language edition published by
John Wiley & Sons, Inc.
© перевод на русский язык, «Мир», 1987

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА ПЕРЕВОДА

Современная энзимология представляет собой бурно развивающуюся науку. Ее достижения находят все более широкое применение в различных областях практической деятельности человека, и прежде всего в медицине и биотехнологии. В последние годы благодаря стремительному совершенствованию технической базы исследований и производства были выделены и подробно охарактеризованы десятки новых ферментов, катализирующих самые разнообразные химические реакции. Очевидно, нет необходимости убеждать читателя в том, что по-настоящему эффективное практическое использование огромного объема фактических данных, накопленных в результате лабораторных исследований, невозможно без их всестороннего теоретического анализа и осмысления, без глубокого понимания принципов действия биологических катализаторов — ферментов. Здесь уместно напомнить, что уникальные свойства ферментных катализаторов — поразительная специфичность и огромная удельная активность — обуславливаются сочетанием сравнительно несложных закономерностей физической и физикоорганической химии. Ясно поэтому, что путь к свободному овладению фундаментальными представлениями науки о ферментах как мощным инструментом практической энзимологии лежит через постижение основ классического органического катализа. Главная цель предлагаемой вниманию советских читателей книги М. Бендера, Р. Бергерона и М. Комиямы как раз и состоит в том, чтобы помочь начинающим работать в области энзимологии преодолеть этот нелегкий путь.

Один из авторов — Майрон Л. Бендер широко известен своими работами в области исследования механизмов ферментативного катализа, которые по праву можно называть классическими, и то, что данная монография написана с участием и под руководством ученого, прекрасно чувствующего всю глубину и многообразие связей между простыми органическими реакциями и сложнейшими механизмами биокаталитических процессов, придает ей особую ценность.

Характер изложения материала в целом можно назвать традиционным для трудов, посвященных органическому катализу, но благодаря тщательно продуманному подбору фактического материала читатель на протяжении всей книги постоянно помнит о ее главной задаче, состоящей в выяснении принципов протекания именно ферментативных реакций; последнее обстоятельство невольно заставляет воспринимать излагаемый материал с «энзимологической» точки зрения. Особый интерес в этом отношении представляет гл. 8, в которой подробно рассмотрены механизмы катализа с участием всех важнейших коферментов.

Катализу ионами металлов посвящена гл. 9. Это прежде всего связано с тем, что систематическое исследование механизма действия металлоферментов невозможно без знаний общих принципов катализа ионами металлов. Изложение здесь также ведется прежде всего с «энзимологических» позиций, не претендуя на всесторонний охват многочисленных вопросов металлокомплексного катализа, которым посвящены специальные издания (см., например, монографию Г. Хенрици-Оливэ и С. Оливэ*). Приведенных примеров, однако, вполне достаточно, чтобы оценить ту роль, которую могут играть и играют ионы металлов в ферментативном катализе.

К достоинствам книги можно отнести лаконичность изложения, но не в ущерб полноте охвата рассматриваемых проблем и наглядный иллюстрационный материал, что может сделать ее весьма популярной у студентов, испытывающих, как всегда, традиционную нехватку времени.

Книгу можно рекомендовать студентам, специализирующимся в области биоорганической химии, ферментативного катализа, в смежных дисциплинах, в качестве вполне современного учебного пособия. Однако при чтении последней главы, которая называется «Катализ в результате комплексообразования» и скорее отражает персональную точку зрения авторского коллектива, нежели

* Хенрици-Оливэ Г., Оливэ С. Координация и катализ./Пер. с англ. — М.: Мир, 1980.

общепризнанные воззрения, по-видимому, целесообразно настроить студентов на «критический лад». В частности, трудно согласиться с положениями разд. 12.1.12, в котором речь идет о причинах больших ускорений в ферментативных реакциях по сравнению с неферментативными. Такая трактовка представляется несколько упрощенной и не затрагивает физикохимическую сущность ферментативных ускорений. Без должного физикохимического фундамента описаны примеры катализа мицеллами (разд. 12.3.4). Желающим подробнее и глубже изучить данные проблемы можно порекомендовать следующие работы: Березин И. В., Мартинек К. «Основы физической химии ферментативного катализа». — М.: Высшая школа, 1977; Березин И. В., Мартинек К., Яцимирский А. К. Успехи химии, т. 42, с. 1729, 1973.

И. Березин

Посвящается Национальному институту общих медицинских исследований, который в течение многих лет оказывал поддержку работам М. Бендера и Р. Бергерона в этой области.

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

При изучении органической химии студенту постоянно приходится слышать о том, насколько этот предмет будет ему полезен в дальнейшем при прохождении курса биохимии. Однако, приступив к изучению биохимии, он очень быстро приходит к убеждению, что сходство между этими двумя дисциплинами сводится лишь к представлениям об асимметрическом атоме углерода. Большая часть сведений о механизмах органических реакций кажется совершенно ненужной и быстро забывается. Ситуация еще более усугубляется, когда студент сталкивается со специальными курсами биохимии, например с курсом энзимологии. Дело доходит до того, что он начинает даже сомневаться в полезности знаний, полученных им при изучении биохимии. Образно говоря, механизмы реакций вновь начинают преследовать его.

Цель настоящей книги состоит в том, чтобы преодолеть существующий разрыв между органической химией и биохимией и помочь студенту научиться применять знания, полученные при изучении механизмов органических реакций, для интерпретации механизма действия ферментов. С этой точки зрения данная книга даст возможность студентам старших курсов и аспирантам лучше подготовиться к их последующей исследовательской работе.

Мы выражаем искреннюю признательность секретарю д-ра Бендера Г. Майкл, секретарю д-ра Бергерона С. Джордан и К. Слинго за их кропотливый труд по перепечатыванию рукописи, Ф. М. Халаби и д-ру М. Ямагучи за помощь в исправлении корректуры, д-ру Хуа Лин ву и д-ру В. Д'Суза за труд по изготовлению рисунков и другую помощь, а также нашим женам, М. С. Бендер, К. Бергерон и М. Комияма, за то понимание, с которым они отнеслись к нашей работе.

Разумеется, в работе над книгой принимали участие и многие другие люди, которым мы также выражаем свою благодарность. Всю ответственность за данную книгу несут, однако, одни только авторы.

*Эванстон, Иллинойс
Гэйнсвилл, Флорида
Токио, Япония
февраль 1983 г.*

Майрон Л. Бендер
Раймонд Дж. Бергерон
Макото Комияма

1

ВВЕДЕНИЕ

Для ферментативного катализа характерны исключительно высокая эффективность и поразительная специфичность. Ничего таинственного, однако, в ферментах нет, напротив, их действие основано на простых и ясных принципах физической, органической и неорганической химии. Задача настоящей книги состоит в том, чтобы установить взаимосвязь между этими разделами химической науки и энзимологией и выявить общие принципы, которые необходимо усвоить студенту для более глубокого понимания основ быстро развивающегося учения о ферментах.

Явление катализа известно почти со времени становления химии как науки. В настоящее время интенсивность исследований в области катализа необычайно высока, и можно не сомневаться, что в ближайшем будущем его закономерности будут раскрыты еще более полно. Очевидно, не вызовет возражений и то утверждение, что успехи в изучении катализа будут находить все более широкое использование при решении других проблем химии.

Более ста лет назад Берцелиус указывал на существование некой «каталитической силы» [1], однако лишь в 1900 г. представление о катализе ионами гидроксония и гидроксида было поставлено на прочную теоретическую и экспериментальную основу [2, 3]. В 20—30-х годах нашего столетия благодаря появлению новых взглядов на природу кислот и оснований была создана теория общего кислотно-основного катализа [4]. В течение последнего десятилетия все более пристальное внимание исследователей привлекают биологические катализаторы химических реакций — ферменты [5]. Одновременно сформировались новые представления о катализе полифункциональными органическими молекулами и комплексами ионов металлов.

Основное внимание в этой книге уделяется механизмам гомогенных каталитических реакций в растворе, однако дается также и краткое изложение основ гетерогенного катализа. В круг рассматриваемых проблем входит, например, определение движущих сил и путей протекания каталитических реакций. Кроме того, разработана система принципов, позволяющих

объяснить механизмы всех рассматриваемых реакций, знание которой облегчит студенту изучение ферментативного катализа.

1.1. Определения

В 1835 г. Берцелиус впервые использовал термин «катализатор» для обозначения «веществ, [которые] способны пробудить сродство, дремлющее при [данной] температуре, одним лишь своим присутствием, а не в силу своего собственного сродства» [1]. Он не мог определить природу «каталитической силы» и удовлетворился указанием на то, что она представляет собой особое проявление обычных электрохимических свойств вещества. В 1895 г. Оствальд [2] определил катализаторы как «вещества, изменяющие скорость реакции, но не влияющие на ее энергетические характеристики». Позднее он дал еще одно определение, в котором указание на кинетический аспект каталитического процесса прозвучало в более явном виде: «Катализатор есть вещество, которое изменяет скорость химической реакции, но не входит в состав конечного продукта реакции» [3].

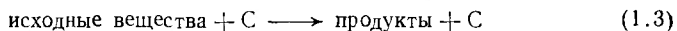
В каждом из этих *качественных* определений катализ связывается с такими понятиями, как скорость и стехиометрия, которые поддаются *количественной* оценке [6, 7]. Действительно, эти две очень важные характеристики химического превращения можно выразить математически. Простая некатализируемая реакция протекает в соответствии с уравнением



Скорость некатализируемой реакции V_n определяется соотношением

$$V_n = -\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad (1.2)$$

где A — реагирующее вещество, $[A]$ — его концентрация, t — время, k — константа скорости реакции. Согласно приведенным выше определениям катализа, при протекании той же самой реакции в присутствии катализатора C последний входит как в правую, так и левую части уравнения реакции



Кроме того, поскольку катализатор увеличивает скорость реакции, выражение для скорости катализируемой реакции $V_{кат}$ должно включать концентрацию катализатора:

$$V_{кат} = -\frac{d[A]}{dt} = k_{кат}[A][C] \quad (1.4)$$

где $k_{\text{кат}}$ — константа скорости катализируемой реакции*. Поскольку, согласно определению, катализатор не расходуется в реакции ($[C]$ постоянна), для описания каталитического процесса можно ввести новую константу, в которую входят константа $k_{\text{кат}}$ и концентрация катализатора. На основании этих более количественных выражений, описывающих влияние катализатора на химическое превращение, можно сформулировать и более количественное определение катализатора: «Катализатором реакции (протекающей в гомогенной системе) называется вещество, концентрация которого входит в выражение для скорости в степени, превышающей стехиометрический коэффициент для этого вещества в уравнении реакции» [4].

Катализатор можно определить иначе как вещество, увеличивающее скорость приближения системы к любому состоянию, которое кинетически и термодинамически доступно в отсутствие данного вещества. В связи с этим возникает вопрос, может ли катализатор оказывать влияние на общее изменение свободной энергии, характеризующее процесс превращения исходных веществ в продукты реакции. Ответ на этот вопрос является отрицательным. Однако такое определение катализатора было бы чересчур прямолинейным. Вообще говоря, внесение конечного количества катализатора приведет к изменению свободной энергии на конечную величину. Поэтому правильнее было бы сказать, что в присутствии катализатора приращение стандартной свободной энергии реакции может измениться лишь на незначительную долю своей первоначальной величины [8].

Согласно уравнению (1.3), катализатор может быть эффективным и в том случае, когда его концентрация намного ниже концентрации исходных веществ (реагентов). Это свойство является следствием того факта, что катализатор не расходуется в реакции и потому может вступать в нее снова и снова. С точки зрения механизма реакции важно то, что катализатор выполняет свою функцию, вступая в химическое взаимодействие с одним или несколькими реагентами. Это свойство катализатора также вытекает из уравнения (1.3).

Если катализатор участвует в реакции и оказывает влияние на ее скорость, то реакция должна протекать по другому механизму. Таким образом, с точки зрения механизма каталитического процесса роль катализатора, функционирующего в соответствии со схемой (1.3), сводится к тому, что он обеспечивает возможность протекания реакции по *альтернативному пути*. Новый путь реакции характеризуется следующими основными особенностями:

* Как станет ясно из последующего подробного рассмотрения кинетики катализируемых реакций, этот кинетический анализ носит поверхностный характер.

1. В реакции, протекающей по новому пути, отсутствует лимитирующая стадия некаталитического превращения.
2. Такая реакция приводит к образованию продуктов, которые отличаются от продуктов некаталитической реакции только наличием в них катализатора.
3. Катализатор может быть легко удален из комплекса с молекулой продукта реакции путем вытеснения реагентами.

Первое из этих условий (согласно которому скорость катализируемой реакции больше скорости некатализируемой) соответствует определению катализатора как вещества, ускоряющего протекание химических реакций. Второе условие указывает на то, что катализатор влияет только на кинетику реакции, но не изменяет ее термодинамических характеристик. И наконец, третье условие означает, что катализатор регенерируется в ходе реакции и, следовательно, его концентрация может быть намного меньше концентрации реагентов. Отсюда вытекает также принципиальная возможность извлечения катализатора из реакционной смеси после завершения реакции.

Мерой эффективности катализатора служит отношение скоростей катализируемой и некатализируемой реакций. Как каталитический, так и некаталитический путь обычно включает стадию, скорость которой лимитирует скорость всего процесса. Скорость лимитирующей стадии определяется соответствующей свободной энергией активации, причем высота этого энергетического барьера является наибольшей на всем пути реакции от исходных веществ до продуктов. Важнейшим фактором, определяющим эффективность катализатора, является разность свободных энергий активации между каталитическим и некаталитическим путями.

Катализатор часто определяют как вещество, в присутствии которого энергия активации реакции понижается (рис. 1.1). Такое определение нельзя назвать правильным [9]. На самом деле роль катализатора сводится к тому, что он направляет реакцию по новому пути с более низкой энергией активации (рис. 1.2). Хиншельвуд кратко и точно сформулировал эту мысль, определив катализ как «процесс, в результате которого реакция направляется по другому, более быстрому пути» [10]. Из этого определения вытекает, что катализ есть последовательность «обычных» химических реакций с участием катализатора и субстрата (ср. рис. 1.1 и 1.2).

Каталитические реакции обычно протекают через образование промежуточных соединений, из которых в ходе дальнейших превращений образуются продукты реакции и регенерируется катализатор. Таким образом, каталитическую реакцию можно определить как цепную реакцию, в ходе которой катализатор расходуется на одной из стадий, но регенерируется в

последующей. В некоторых случаях этот цепной процесс можно разделить на отдельные элементарные реакции. Цепной характер катализа иллюстрируется реакциями с участием коферментов, в которых коферменты сначала расходуются, а затем регенерируются вновь.

Определенные затруднения возникают при решении вопроса, как определить вещества, которые ускоряют химические

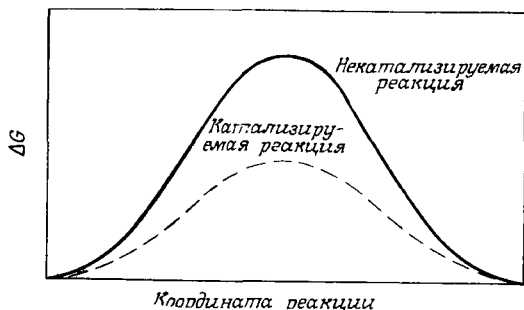


Рис. 1.1. Гипотетический случай катализа без изменения механизма реакции.

реакции, но не обладают способностью регенерироваться. Можно ли называть такие вещества катализаторами? Являются ли реакции с их участием каталитическими? Ответ на эти вопросы обычно состоит в том, что вещества такого рода называют ускорителями, или промоторами, а реакции с их участием — ускоренными. По нашему мнению, если механизм реакции, протекающей в присутствии ускорителя, сходен с механизмом катализируемой реакции, то такой ускоритель следует рассматривать как стоящий в одном ряду с истинными катализаторами.

Следует, однако, ограничить обсуждение реакций с участием веществ, не являющихся катализаторами в полном смысле слова, поскольку в противном случае мы бы ушли слишком далеко от главного предмета изложения — явления истинного катализа. Многие реакции ускоряются кислотами или основаниями, которые затем расходуются во вторичных прототропных процессах и не регенерируются. Например, при «катализируемом» основанием гидролизе сложного эфира основание расходуется в побочной реакции нейтрализации образующейся при гидролизе карбоновой кислоты. Переход основания в сопряженную кислоту наблюдается и в других реакциях, например при «катализируемом» основанием бромировании ацетона. В ходе ацетилирования бензола, «катализируемого» хлоридом алюминия, последний образует комплекс с продуктом реакции — ацетофеноном и уже не может действовать как катализатор.

В некоторых случаях в качестве катализатора удобно рассматривать любое вещество, изменяющее скорость химической реакции, независимо от того, расходуется ли оно в этой реакции или нет. Если, однако, это вещество не регенерируется, то, строго говоря, оно является не катализатором, а реагентом. Таким образом, правильнее различать две, пусть и похожие, реакции, чем говорить об одной — катализируемой или некатализируемой — реакции.

Реакция с участием этого дополнительного реагента, будучи сходной во многих отношениях с реакцией в его отсутствие,

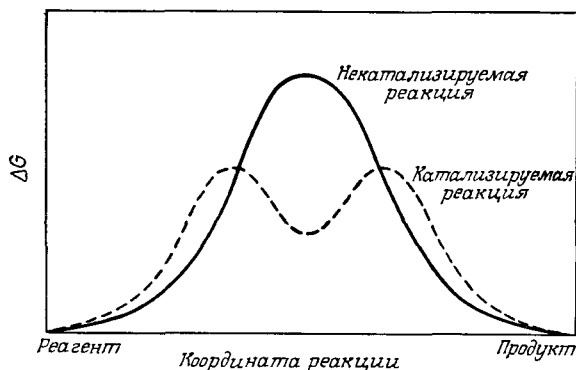


Рис. 1.2. Гипотетический случай катализа, сопровождающегося изменением механизма реакции.

может характеризоваться существенно иным изменением свободной энергии. Если изменение свободной энергии из положительного становится отрицательным, то это означает, что в присутствии добавленного реагента термодинамически неблагоприятный процесс превращается в термодинамически выгодный, т. е. его характер изменяется коренным образом. С другой стороны, если реагент оказывает на реакцию лишь слабое воздействие, то и изменение ее стандартной свободной энергии будет незначительным, и ускоритель (промотор) будет выступать лишь в роли обычного элемента описания механизма реакции.

Выше мы упомянули вещества, которые, хотя и увеличивают скорость протекания реакции, но катализаторами не являются. Бывает, однако, и так, что какое-либо вещество, ускоряющее реакцию, не рассматривается как катализатор, тогда как в действительности именно таковым оно и является. Например, реакция сольволиза бензилхлорида в водном растворе заметно ускоряется в присутствии ионов ртути(II). Иногда

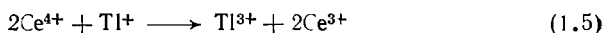
эффект ускорения объясняют смещением равновесия за счет связывания образующихся в результате реакции хлорид-ионов в комплекс с ионами ртути(II), что не соответствует действительности. На самом деле эта реакция протекает через промежуточный карбониевый ион; роль ионов ртути(II) (или их комплексов) состоит в том, что они ускоряют образование бензильного катиона на лимитирующей стадии путем взаимодействия с атомом галогена в переходном состоянии. Следовательно, возрастание скорости реакции в присутствии ионов ртути(II) обусловлено стабилизацией переходного состояния, а не продуктов реакции. Другой пример такого рода — бытующее среди химиков представление о том, что серная кислота ускоряет некоторые реакции благодаря своей способности связывать воду и тем самым смещать положение равновесия. В действительности же ускорение в этом случае обеспечивается благодаря ярко выраженным протонодонорным свойствам серной кислоты в среде с высокой диэлектрической проницаемостью. Следовательно, каталитические свойства кислоты обусловлены стабилизацией не продуктов реакции, а переходного состояния.

Некоторые факторы, действие которых приводит к увеличению скорости реакций, в этой книге рассматриваться не будут. К ним относятся, например, свет и тепло, которые не являются веществами и потому не могут быть отнесены к катализаторам. Свет и тепло оказывают сильное влияние на скорости реакций, однако выяснение причин, вызывающих этот эффект, выходит за рамки нашей книги. Что касается роли растворителя, то здесь ситуация не так проста. Дело в том, что среда, в которой протекает реакция, оказывает значительное воздействие на ее скорость, однако вопрос об участии растворителя в формировании переходного состояния остается при этом зачастую нерешенным. Тем не менее любое строгое рассмотрение явления катализа должно включать анализ влияния растворителя и солей, которые, не участвуя непосредственно в реакции, могут сильно изменять ее скорость.

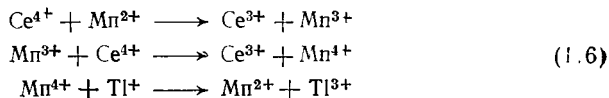
На основании сформулированных выше представлений о катализе можно дать следующее его определение, которое будет служить отправной точкой для всего последующего изложения: катализ есть ускорение химической реакции, вызываемое веществом, которое при протекании этой реакции не расходуется. Действие катализатора обычно состоит в том, что он реагирует с исходными веществами, образуя промежуточные соединения, которые затем подвергаются дальнейшему превращению с пониженной энергией активации, в результате которого выделяются продукты реакции и происходит регенерация катализатора.

1.2. Основа каталитического действия

Между движущей силой реакции (термодинамические факторы) и скоростью ее протекания (кинетические факторы), вообще говоря, не существует закономерной взаимосвязи. Тем не менее корреляция между изменением свободной энергии реакции и свободной энергией активации наблюдается достаточно часто, чтобы можно было выделить случаи, когда такая корреляция нарушается. К таким исключениям относятся случаи, когда либо 1) катализируемая реакция протекает быстрее, либо 2) некатализируемая реакция протекает намного медленнее, чем можно было бы ожидать на основании данных, полученных при изучении положения равновесия [11]. Примером аномально медленной реакции может служить реакция ионов церия с ионами таллия

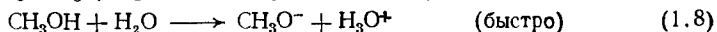
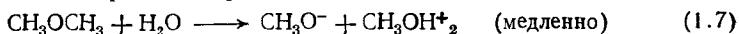


Поскольку ионов Tl^{2+} не существует, для непосредственного осуществления этой реакции необходимы тройные соударения [схема (1.5)], вследствие чего ее скорость настолько мала, что не поддается измерению. Если же в эту систему добавить ионы марганца(II), то в ней начинаются другие реакции [схема (1.6)], каждая из которых протекает с участием только двух ионов и потому характеризуется нормальной скоростью. Таким образом, каталитический эффект состоит в том, что скорость необычно медленной реакции достигает нормального значения. Высокая эффективность каталитического пути в этом случае обеспечивается благодаря тому, что частота соударений в каждой из индивидуальных реакций схемы (1.6) является более высокой по сравнению с некатализируемой реакцией. Это обстоятельство, безусловно, находит отражение в величинах энтропии активации.



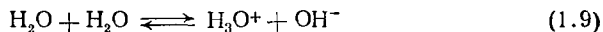
Примерами процессов, которые протекают быстрее, чем можно было бы ожидать, судя по положению равновесия, являются многочисленные реакции, катализируемые кислотами и основаниями. Высокая эффективность кислотно-основного катализа объясняется тем, что в его основе лежит процесс переноса протона, скорость которого значительно выше скорости образования и разрыва большинства других химических связей. Перенос протона осуществляется гораздо быстрее других реакций со сравнимой величиной изменения свободной

энергии. Рассмотрим две реакции:



Разность стандартных свободных энергий этих реакций составляет 3 ккал/моль, а константы равновесия различаются всего в 100 раз. Различие же в скоростях этих реакций значительно: если первую из них невозможно зарегистрировать из-за слишком малой скорости, то вторая протекает настолько быстро, что ее константу скорости удается определить только с помощью специального оборудования для исследования быстрых реакций. Причина этого эффекта заключается в том, что реакция воды с диметилowym эфиром в отличие от реакции воды с метанолом встречает стерические затруднения, обусловленные отталкиванием атомов водорода метильных групп.

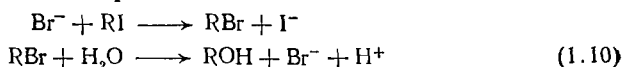
Многие реакции переноса протона с участием атома кислорода являются быстрыми, однако не все они протекают с одинаковой скоростью (гл. 2). Рассмотрим реакцию автопротолиза воды:



В таком написании эта реакция является эндотермической. Тепловой эффект обратной реакции составляет 13,8 ккал/моль. Следовательно, энергия активации прямой реакции не может быть меньше этой величины. Таким образом, реакция автопротолиза воды будет неизбежно протекать с низкой скоростью в силу неблагоприятной константы равновесия, несмотря на то что по другим признакам ее скорость должна быть высокой.

Реакции с участием легко поляризуемых нуклеофилов протекают быстрее, чем это предсказывает термодинамика. Скорость реакции с алкилиодидами таких нуклеофилов, как бромид-ион, тиосульфат-ион, тиомочевина и карбанионы, оказывается более высокой, чем можно было бы ожидать на основании их значений pK . Причина этого эффекта, как неоднократно указывалось, заключается в легкой поляризуемости внешних электронных оболочек перечисленных выше нуклеофилов. Под действием поля электрофильного реагента форма таких оболочек легко изменяется, благодаря чему новая связь может возникнуть даже в отсутствие близкого контакта реагирующих молекул. Таким образом, уменьшаются стерические затруднения и возрастает реакционная способность. Высокая реакционная способность легко поляризуемых нуклеофилов и низкая по сравнению с исходными веществами стабильность образующегося в ходе реакции промежуточного соединения лежат в основе явления нуклеофильного катализа. Бромид-ион представляет собой легко поляризуемый нуклеофил и одновре-

менно является хорошей уходящей группой. Благодаря такому сочетанию свойств бромид-ион широко используется в качестве катализатора реакции гидролиза алкилиодидов:



Благодаря высокой поляризуемости нуклеофильная активность бромид-иона выше, чем у воды, несмотря на то что его основность намного ниже. Кроме того, промежуточный алкилбромид гидролизруется легче алкилиодида. Действуя совместно, эти два фактора приводят к катализу.

Реакция между органическими лигандами и ионами металлов часто протекает с высокой скоростью, если последние находятся в виде комплекса с какой-либо органической молекулой. Каталитический эффект достигается здесь благодаря высокой поляризуемости этого комплекса, образованного путем координации иона металла входящими в состав органической молекулы атомами кислорода или азота.

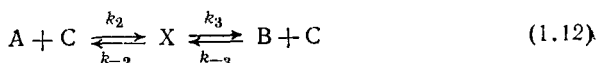
Приведенные примеры дают возможность получить некоторое представление о движущих силах катализа. Для более глубокого понимания их природы необходим, разумеется, более тщательный анализ. Проведение такого анализа и составляет, по существу, предмет настоящей книги.

1.3. Катализ и константа равновесия

Как указывалось выше, катализатор ускоряет достижение равновесия, но не изменяет его положения. Присутствие катализатора не может повлиять на выход, поскольку катализатор не взаимодействует с продуктом реакции, хотя и реагирует с исходными веществами. Эти выводы основаны на законах термодинамики, согласно которым стандартная свободная энергия и, следовательно, константа равновесия реакции определяются только начальным и конечным состояниями системы и не зависят от пути реакции.

Тот факт, что положение равновесия не зависит от механизма реакции, является следствием принципа микроскопической обратимости [12]. Этот принцип основан на выводах статистической термодинамики, согласно которым любой молекулярный переход между различными состояниями внутри равновесной системы также находится в состоянии равновесия. Следовательно, как в случае некатализируемой, так и в случае соответствующей катализируемой реакции [схемы (1.11) и (1.12)] положение равновесия описывается одной и той же константой [уравнение (1.13)]. Иными словами, при переходе от неката-

лизируемой реакции к катализируемой величина константы равновесия не изменяется.



$$K_{\text{равн}} = \frac{a_B}{a_A} \quad (1.13)$$

где a — активность. Из уравнения (1.13) следует, что любому вызванному присутствием катализатора изменению константы скорости прямой реакции всегда сопутствует соответствующее изменение константы скорости обратной реакции.

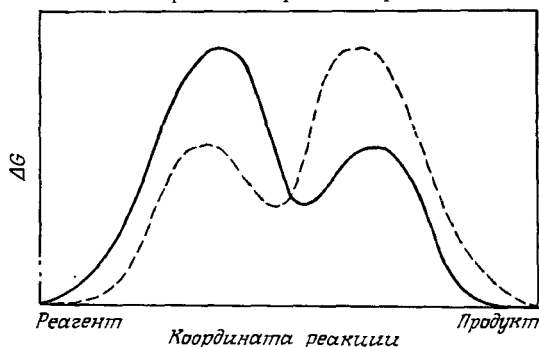
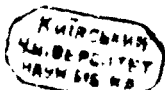


Рис. 1.3. Реакция изотопного обмена, протекающая одновременно по двум механизмам. Энергетические профили для этих механизмов, каждый из которых вносит равный вклад как в прямую, так и в обратную реакции, являются зеркально симметричными. Из работы: *Burwell R. L., Jr., Pearson R. G., J. Phys. Chem., 70, 300 (1966).* © 1966 by the American Chemical Society.

Из принципа микроскопической обратимости следует также, что знание механизма прямой реакции автоматически влечет за собой знание механизма обратной реакции. Например, если в ходе прямой реакции образуется промежуточное соединение X , то и в обратном направлении реакция протекает через то же самое промежуточное соединение X . Иначе говоря, если известен энергетический профиль прямой реакции, то можно построить и энергетический профиль реакции, протекающей в обратном направлении.

Принцип микроскопической обратимости не исключает, однако, возможности протекания реакции одновременно по нескольким механизмам [13]. Рассмотрим, например, реакцию изотопного обмена, в которой исходное вещество и продукт различаются только изотопным составом. Такая реакция долж-



на протекать по симметричному механизму, который, однако, может представлять собой наложение двух несимметричных механизмов. Принцип микроскопической обратимости будет выполняться для каждого из этих двух возможных путей реакции (рис. 1.3).

1.4. Катализ и кинетика

Как указывалось выше, ускоряющее действие катализатора основано на том, что он обеспечивает возможность протекания реакции по другому механизму. Предположим, что механизм катализа включает стадию образования промежуточного соединения из катализатора и субстрата, которое затем разлагается с выделением продукта реакции и регенерацией катализатора. Кинетические уравнения, описывающие каталитический процесс с таким механизмом, могут быть получены следующим образом.

Рассмотрим реакцию, протекающую в соответствии со следующим стехиометрическим уравнением.



где R и R' — исходные вещества, C — катализатор и P — продукт. Предположим, что реакция является двухстадийной:



где X — промежуточное соединение. Для большинства реакций, описываемых схемой (1.15), кинетические уравнения можно с успехом вывести из принципа стационарных концентраций, согласно которому скорость изменения $[X]$ пренебрежимо мала по сравнению со скоростью изменения $[R]$ и $[P]$:

$$\frac{d[X]}{dt} \ll \frac{d[R]}{dt} \quad \text{и} \quad \frac{d[P]}{dt} \quad (1.16)$$

На этом основании можно записать:

$$\frac{d[X]}{dt} = k_1[R][C] - k_{-1}[X] - k_2[X][R'] = 0 \quad (1.17)$$

$$\text{откуда} \quad [X] = \frac{k_1[R][C]}{k_{-1} + k_2[R']} \quad (1.18)^*$$

* Следует помнить, однако, что выражения (1.17) и (1.18) являются приближенными. — *Прим. ред.*

Если константа k_{-1} намного больше k_1 и $k_2[R']$, то X присутствует в низкой концентрации и находится почти в равновесии с R и C. В этом случае X называется аррениусовским или равновесным промежуточным соединением.

Если k_{-1} и $k_2[R']$ сравнимы по величине, но намного превышают k_1 , то концентрация X также мала, но ее связь с [R] и [C] уже не является простой. В этом случае X называется промежуточным соединением Вант-Гоффа или стационарным промежуточным соединением. Используя уравнение (1.18), получаем

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[X][R'] = \frac{k_1 k_2 [R][R'][C]}{k_{-1} + k_2 [R']} \quad (1.19)$$

Во многих случаях удобнее анализировать только *начальную* скорость реакции. В начальный период реакции справедливы соотношения $[C] = [C]_0 - [X]$ и $[R] = [R]_0 - [X]$. Подставляя эти величины в уравнение (1.17) и пренебрегая членами, в которые входит $[X]^2$ (поскольку они малы по сравнению с другими членами уравнения), получаем

$$V_0 = \left(\frac{d[P]}{dt} \right)_{t=0} = \frac{k_1 k_2 [R]_0 [R']_0 [C]_0}{k_{-1} + k_1 ([C]_0 + [R]_0) + k_2 [R']_0} \quad (1.20)$$

В катализируемой реакции катализатор присутствует в значительно более низкой концентрации, чем исходное вещество, т. е. $[C]_0 \ll [R]_0 \sim [R']_0$, и следовательно, $k_1 [C]_0 \ll k_1 [R]_0$. Тогда

$$V_0 = \frac{k_1 k_2 [R]_0 [R']_0 [C]_0}{k_{-1} + k_1 [R]_0 + k_2 [R']_0} \quad (1.21)$$

Если $k_2 [R']_0 \ll k_{-1} + k_1 [R]_0$, что, впрочем, выполняется далеко не всегда, то X представляет собой аррениусовское промежуточное соединение и

$$V_0 = \frac{k_1 k_2 [R]_0 [R']_0 [C]_0}{k_{-1} + k_1 [R]_0} \quad (1.22)$$

Вводя обозначение $K = k_{-1}/k_1$, получаем

$$V_0 = \frac{k_2 [R]_0 [R']_0 [C]_0}{K + [R]_0} \quad (1.23)$$

Уравнение (1.23) по форме совпадает с уравнением Михаэлиса—Ментен для ферментативного катализа [14, 15], при выводе которого обычно предполагается первоначальное образование сорбционного фермент-субстратного комплекса, а также с уравнением изотермы Лэнгмюра для гетерогенного катализа [16]. Как следует из уравнения (1.23), начальная ско-

рость реакции прямо пропорциональна $[C]_0$ и $[R']_0$, тогда как зависимость ее от $[R]_0$ является более сложной (степенная функция с переменным показателем). Это хорошо видно на рис. 1.4, где уравнение (1.23) представлено графически в виде зависимости V_0 от $[R]_0$. При $[R]_0 \ll K$ скорость реакции линейно зависит от $[R]_0$. Если же концентрация R очень высока ($[R]_0 \gg K$), то скорость перестает зависеть от $[R]_0$. В последнем

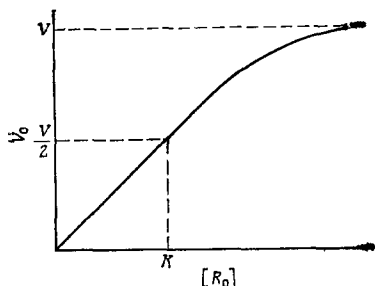


Рис. 1.4. Графическое представление уравнения (1.23).

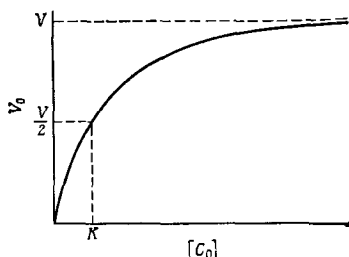


Рис. 1.5. Графическое представление уравнения (1.24).

случае обычно говорят о «насыщении» катализатора субстратом.

В принципе возможна ситуация, когда $[C]_0 \gg [R]_0 \sim [R']_0$ и $k_2[R']_0 \ll k_{-1}$. В этом случае скорость реакции определяется уравнением

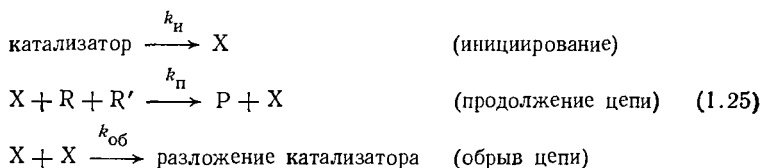
$$V_0 = \frac{k_2 [R]_0 [R']_0 [C]_0}{K + [C]_0} \quad (1.24)$$

Уравнение (1.24) по форме совпадает с уравнением (1.23). Очевидно, что при очень низких значениях $[C]_0$ (много меньше K) скорость реакции прямо пропорциональна $[C]_0$, а при очень высоких значениях $[C]_0$ (много больше K) скорость не зависит от $[C]_0$. В последнем случае наблюдается насыщение субстрата катализатором (рис. 1.5). Таким образом, способность к «насыщению» не является специфическим свойством только катализатора: в любой реакции, которая протекает через образование неустойчивого промежуточного соединения, находящегося в равновесии с исходными веществами, в состоянии насыщения может оказаться как катализатор, так и субстрат [см. рис. 1.4 и 1.5 и соответствующие им уравнения (1.23) и (1.24)].

Из всего сказанного вытекает, что скорость каталитической реакции не может превышать скорость первой стадии. Иначе говоря, скорость взаимодействия катализатора с исходным веществом, приводящего к образованию промежуточного соеди-

нения, должна быть выше скорости некаталитического превращения этого вещества в продукты реакции.

Принцип стационарных концентраций применим также для кинетического описания цепных реакций, механизм которых включает стадии инициирования, продолжения и обрыва цепи. Для процесса



принцип стационарных концентраций приводит к выражению

$$\text{скорость} = k_{\text{п}} k_{\text{и}} \frac{[\text{C}][\text{R}][\text{R}']}{k_{\text{об}}[\text{I}]} \quad (1.26)$$

Из уравнения (1.26) следует, что наблюдаемая скорость может во много раз превосходить скорость первой стадии (стадии инициирования). Этот эффект достигается за счет стадии продолжения цепи. В случае же нецепных реакций, как мы только что видели, общая скорость процесса не может быть больше скорости первой стадии. Таким образом, с точки зрения величины ускорения цепная реакция представляет собой максимально эффективный каталитический процесс. Однако стадия продолжения цепи присутствует в механизме лишь отдельных реакций.

1.5. Классификация типов катализа

Коротко охарактеризовав некоторые основные аспекты гомогенного катализа, перейдем теперь к рассмотрению его конкретных проявлений.

Прежде всего остановимся на кислотно-основном катализе, который известен, по-видимому, наиболее давно и представляет собой простейшую (по крайней мере на первый взгляд) разновидность катализа. Затем будут рассмотрены общий кислотно-основной катализ, нуклеофильно-электрофильный катализ, реакции с участием коферментов, катализ окружением и ионами металлов. Наконец, заключительные главы книги посвящены таким разновидностям катализа, которые имеют более прямое отношение к ферментативным процессам. Речь идет о полифункциональном и внутримолекулярном катализе, а также о катализе путем комплексообразования. В необходимых случаях для иллюстрации изложения привлекаются соответствующие ферментативные реакции и модели ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Berzelius J.*, Jahresberichte, **15**, 237 (1835); *Ann. Chim. Phys.*, **61**, 146. (1836); цит. по Jorpes J. E., Jöns Jacob Berzelius, His Life and Work, Almqvist and Wiksell, Stockholm, 1966, p. 112.
2. *Ostwald W.*, Chemische Betrachtungen, Die. Aula, no. 1 (1895); цит. по Bell R. P., Acid Base Catalysis, Oxford University Press, Oxford, 1941, p. 2.
3. *Ostwald W.*, Phys. Z., **3**, 313 (1902).
4. *Bell R. P.*, Acid Base Catalysis, Oxford University Press, Oxford, 1941, p. 3.
5. *Bender M. L.*, Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971.
6. *Дженкс В.* Катализ в химии и энзимологии. — М.: Мир, 1972.
7. *Дюга Х., Пенни К.* Биоорганическая химия. — М.: Мир, 1984.
8. *Ашмор П.* Катализ и ингибирование химических реакций. — М.: Мир, 1966.
9. *Hughes E. D., Juliusberger F., Masterman S., Topley B., Weiss J.*, J. Chem. Soc., 1525 (1935).
10. *Hinshelwood C. N.*, The Structure of Physical Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 1951, p. 369.
11. *Frost A. A., Pearson R. G.*, Kinetics and Mechanism, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1963.
12. *Tolman R. C.*, The Principles of Statistical Mechanics, Oxford University Press, Oxford, 1938, pp. 163—165.
13. *Burwell R. L., Jr., Pearson R. G.*, J. Phys. Chem., **70**, 300 (1966).
14. *Michaelis L., Menten M. L.*, Biochem. Z., **49**, 333 (1913).
15. *Laidler K. J., Bunting P.*, The Chemical Kinetics of Enzyme Action, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford, 1973.
16. *Langmuir I.*, J. Am. Chem. Soc., **40**, 1361 (1918).

2

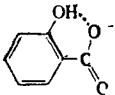
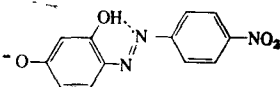
ПЕРЕНОС ПРОТОНА

В основе кислотно-основного катализа лежит процесс переноса протона [1, 2]. В последние годы благодаря появлению современных релаксационных и спектроскопических методов исследования быстрых реакций с участием протона [3—8] экспериментальное описание и теоретическая интерпретация процесса переноса протона (и, следовательно, кислотно-основного катализа) получили новый мощный импульс. Подробное рассмотрение изящных методов и теоретических подходов, применяемых для изучения реакций, протекающих с временами полупревращения 10^{-5} — 10^{-1} с, выходит за рамки настоящей книги. Тем не менее полученные с их помощью результаты совершенно необходимы для правильной интерпретации закономерностей кислотно-основного катализа.

2.1. Перенос протона с участием гидроксоний- и гидроксид-ионов

В табл. 2.1 представлены константы скорости некоторых реакций кислот с гидроксид-ионами (k_H) и оснований с ионами гидроксония (k_{OH}). Многие из этих констант по порядку величины близки к рассчитанной теоретически константе скорости реакции, контролируемой диффузией, которая составляет около 10^{11} л/(моль·с) и соответствует процессу диффузии молекул реагентов навстречу друг другу в растворителе. Такие основания, как гидроксид-ион, имидазол, фторид-ион и вода, значения pK которых покрывают интервал протяженностью 16,7 единицы, взаимодействуют с ионом гидроксония с практически одинаковыми константами скорости. То же самое можно сказать о реакции воды, иона имидазолия, фтороводорода и иона гидроксония с гидроксид-ионами. Скорость реакции иона гидроксония с гидроксид-ионом [$1,4 \cdot 10^{11}$ л/(моль·с)] превышает даже скорость реакции иона гидроксония с сольватированным электроном [$2,3 \cdot 10^{10}$ л/(моль·с)]. Более высокую скорость реакции между ионами по сравнению со скоростью ион-электронного взаимодействия проще всего объяснить тем,

Таблица 2.1. Константы скорости взаимодействия некоторых кислот с гидроксид-ионами и их сопряженных оснований с ионами гидроксония^a

Кислота	Сопряженное основание	pK _a	k _{H⁺} л/(моль·с)	k _{OH⁻} л/(моль·с)
H ₂ O	HO ⁻	15,75	1,4·10 ¹¹	
H ₂ O (лед)	HO ⁻	21,4	8,6·10 ¹²⁶	
D ₂ O	DO ⁻	16,5	8,4·10 ¹⁰	
ImH ⁺	Имидазол	6,95	1,5·10 ¹⁰	2,5·10 ¹⁰
H ₂ S	HS ⁻	7,24	7,5·10 ¹⁰	
HF	F ⁻	3,15	1,0·10 ¹¹	
	Салицилат-дианион	11,05		1,4·10 ^{7B}
	(Дианион)	11,90		4,75·10 ⁵
Енольная форма ацетилацетона	Енолят-ион	8,24	3,1·10 ¹⁰	1,9·10 ⁷
Ацетилацетон	Енолят-ион	9,0	1,2·10 ^{7B}	9·10 ⁴
Ацетон	CH ₃ COCH ₂ ⁻	~20	~5·10 ¹⁰	2,7·10 ⁻¹
H ₂ CO ₃	HCO ₃ ⁻	6,35	5,6·10 ⁴	1·10 ⁴
Ион тропилия (+H ₂ O)	Тропанол	4,75	6,6·10 ⁴	

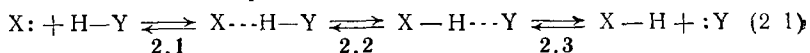
Из книги *Bender M. L. Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*, Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 20.

^a Если не указано, температура равна 298 К.

^b Температура 263 К

^B Температура 285 К

что перенос протона в отличие от переноса электрона не замедляется за счет структурных перестроек в растворителе. Перенос протона осуществляется по механизму, описываемому уравнением (2.1), и включает три основные стадии: 1) контролируемую диффузией стадию образования водородной связи между кислотой H—Y и основанием X:, 2) перенос протона с образованием нового комплекса с водородными связями, 3) контролируемую диффузией стадию диссоциации этого комплекса. Суммарная реакция протекает с высокой скоростью в соответствии со следующей общей схемой:



Из уравнения (2.1) видно, что перенос протона в отличие от переноса электрона протекает через образование водородных связей. Кроме того, расстояние, на которое переносится протон, мало по сравнению с длиной электронного перескока, благода-

Хотя в воде отсутствует столь совершенная система водородных связей, как в кристаллах льда, обеспечивающая функционирование изображенной на схеме (2.2) цепи переноса протонов, ясно, что высокая подвижность протонов в воде обусловлена действием сходного механизма.

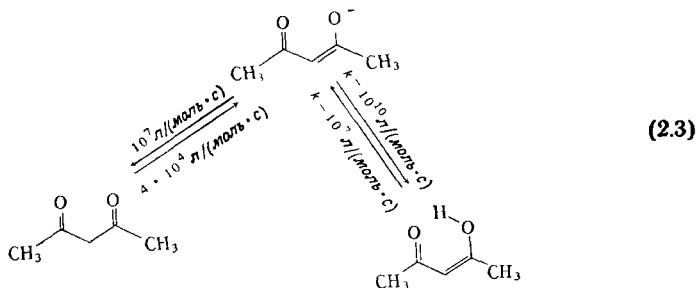
Анализируя приведенные в табл. 2.1 константы скорости реакций с участием ионов гидроксония и гидроксида, необходимо учитывать действие следующих факторов: 1) пространственные эффекты (стерические эффекты и влияние симметрии), 2) электростатические взаимодействия, 3) наличие водородных связей в субстрате, 4) перераспределение электронов в ходе реакции.

Реакция ионов гидроксония с фторид-ионами протекает несколько быстрее, чем реакция ионов гидроксония с гидросульфид-ионами. Небольшое различие в наблюдаемых скоростях в этом случае может быть обусловлено действием чисто статистических факторов, поскольку фторид-ион располагает четырьмя парами электронов, способными присоединять протон, тогда как в гидросульфид-ионе таких пар только три. Электростатические взаимодействия оказывают лишь слабое влияние на константу скорости, что, по-видимому, связано с высокой диэлектрической проницаемостью воды, выполняющей здесь роль растворителя. В грубом приближении можно считать, что константа скорости переноса протона от иона гидроксония уменьшается в два раза при введении в молекулу каждого дополнительного положительного заряда, если размер молекулы при этом не изменяется. Так, например, реакции иона гидроксония с комплексами ионов металлов различного заряда характеризуются следующими значениями константы скорости: $[л/(моль \cdot с)]$ для $HO Cu(H_2O)_5^+ 10^{10}$, для $HO Co(NH_3)_5^{2+} 5 \cdot 10^9$ и для $HNR Pt(en)_2^{3+} 1,9 \cdot 10^9$.

Наличие в молекуле субстрата водородной связи приводит в отличие от отмеченных выше небольших эффектов к сильному снижению константы скорости переноса протона на растворитель или другую молекулу. Два примера такого рода представлены в табл. 2.1: реакции гидроксид-иона с салицилат-ионом и с производным *о*-гидроксиазобензола. Наличие в молекулах этих субстратов внутримолекулярных водородных связей вызывает снижение константы скорости реакции в 10^3 — 10^5 раз по сравнению с «обычным» переносом протона. Из схемы (2.1) следует, что перенос протона с этих двух субстратов на гидроксид-ион возможен только после разрыва внутримолекулярной водородной связи. Таким образом, изменение константы скорости переноса протона по сравнению с реакцией, контролируемой диффузией, в отсутствие внутримолекулярных водородных связей отражает различие в прочности

между внутри- и межмолекулярными водородными связями.

Другой пример сильного влияния на константу скорости переноса протона дают реакции кислоты с гидроксид-ионом и сопряженного основания с ионом гидроксония. Если протекание этих реакций связано с большими изменениями в распределении электронной плотности, то их скорость может оказываться существенно ниже скорости реакции, контролируемой диффузией. Рассмотрим реакции с участием ацетилацетона, представляющего собой карбокислоту (или С—Н-кислоту) (табл. 21). В отличие от реакции с «нормальными» кислород- и азотсодержащими кислотами константы скорости реакций с участием карбокислоты намного меньше, чем в случае реакций, контролируемых диффузией. Реакция енолят-иона ацетилацетона с ионом гидроксония, в результате которой образуется енол, не сопровождается сколько-нибудь существенным перераспределением электронной плотности, и ее константа скорости, контролируемая диффузией, равна 10^{10} л/(моль·с). Приводящая к образованию кетона реакция енолят-иона с ионом гидроксония, напротив, протекает со значительным перераспределением электронной плотности и характеризуется константой скорости, равной всего лишь 10^7 л/(моль·с). Для реакции гидроксид-иона с енольной формой ацетилацетона, в молекуле которой имеется внутримолекулярная водородная связь, константа скорости составляет 10^7 л/(моль·с), тогда как в случае реакции гидроксид-иона с кетонной формой, в молекуле которой такая связь отсутствует, константа скорости равна всего $4 \cdot 10^4$ л/(моль·с). Причина этого эффекта состоит в значительном перераспределении электронной плотности в ходе последней реакции.

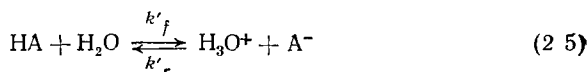
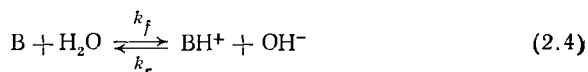


Тот факт, что для реакций переноса протона с участием карбокислот характерны низкие значения константы скорости, имеет особенно важное значение в органической химии. Невысокая скорость таких реакций обусловлена двумя взаимосвязанными причинами: во-первых, карбокислоты с трудом обра-

зуют водородные связи и, во-вторых, процесс переноса протона от карбокислоты сопровождается, как правило, значительными изменениями в распределении электронной плотности.

2.2. Взаимосвязь между константами скорости и равновесиями при переносе протона

Рассмотрим взаимосвязь между константами ионизации кислот и оснований и их способностью присоединять или отщеплять протоны. В качестве меры этой способности используем величину константы скорости переноса протона с кислоты на молекулу воды или отрыва протона от молекулы воды под действием основания. Значения констант скорости некоторых реакций переноса протона между основаниями и водой [схема (2.4)] и между кислотами и водой [схема (2.5)] приведены в табл. 2.2 и 2.3.



Судя по данным, представленным в табл. 2.2, между значением pK_a сопряженной кислоты и логарифмом константы скорости отрыва протона от молекулы воды под действием основания k_f существует прямая зависимость. Аналогичным образом связаны между собой значения pK_a кислоты и логарифмы константы скорости переноса протона с кислоты на молекулу воды k'_f , как это следует из данных, представленных в табл. 2.3 и на рис. 2.1. Такая взаимосвязь значений pK_a и кинетических констант является выражением каталитического закона

Таблица 2.2. Константы скорости взаимодействия некоторых оснований с водой^а

В	k_f , л/(моль с)	k_r , л/(моль с)	pK_a кислоты BH ⁺	$\log k_f$
OH ⁻	$5 \cdot 10^9$	$5 \cdot 10^9$	15,74	9,69
NH ₃ ^б	$6 \cdot 10^5$	$3,4 \cdot 10^{10}$	9,25	5,78
Имидазол	$2,2 \cdot 10^3$	$2,5 \cdot 10^{10}$	6,95	3,34
H ₂ O	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{11}$	-1,74	-4,21

^а По данным работ [5, 11]. Если не указано, температура равна 25 °С.

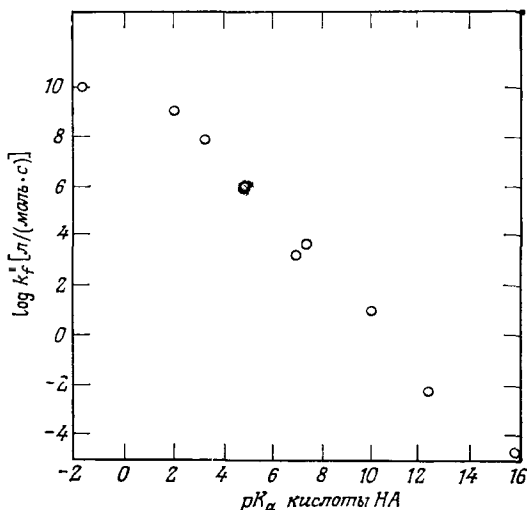
^б Температура 20 °С.

Таблица 2.3. Константы скорости взаимодействия некоторых кислот с водой^а

НА	k_f' , л/(моль·с)	k_r' , л/(моль·с)	pK_a кислоты НА	$\log k_f'$
H ₃ O ⁺	$1 \cdot 10^{10}$	$1 \cdot 10^{10}$	-1,7	-10,0
H ₂ SO ₄	$\sim 10^9$	$\sim 1 \cdot 10^{11}$	2	~ 9
HF	$7,1 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^{11}$	3,15	7,85
CH ₃ COOH	$8,2 \cdot 10^5$	$4,5 \cdot 10^{10}$	4,74	5,91
H ₂ S	$4,3 \cdot 10^3$	$7,4 \cdot 10^{10}$	7,24	3,63
ImH ⁺	$1,8 \cdot 10^3$	$1,5 \cdot 10^{10}$	6,95	3,26
(CH ₃) ₃ NH ⁺	$1 \cdot 10^1$	$6,3 \cdot 10^{10}$	9,8	1,00
Глюкоза	$< 5 \cdot 10^{-3}$	$> 10^{10}$	12,3	$< -2,7$
H ₂ O	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{11}$	15,74	-4,61
H ₂ SO ₃	$3,2 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^3$	1,8	6,51
H ₂ CO ₃	0,025	$5,6 \cdot 10^4$	3,60	-1,20

^а По данным работ [5, 11]; температура 25 °С.

Бренстеда (гл. 5). В ее основе лежит тот факт, что обратные реакции на схемах (2.4) и (2.5) представляют собой контролируемый диффузией перенос протона, протекающий с нулевым или отрицательным изменением свободной энергии. Су-

Рис. 2.1. Взаимосвязь между константой скорости переноса протона с кислоты на молекулу воды k_f' и величиной pK_a кислоты.

ществование прямой пропорциональности между логарифмами констант скорости переноса протона и значениями pK_a кислот (k') и оснований (k) можно выразить с помощью уравнений

(2.6) и (2.7) соответственно. Эти уравнения были использованы при расчете некоторых величин, приведенных в табл. 2.2 и 2.3.

$$\log k_f' = \log [k_r' \cdot 10^{-pK_a}] \quad (2.6)$$

$$\log k_f = \log [k_r \cdot 10^{-(15,5-pK_a)}] \quad (2.7)$$

Две из приведенных в табл. 2.3 реакций переноса протона являются медленными: это реакции с участием сернистой и угольной кислот. Низкие значения констант скорости здесь

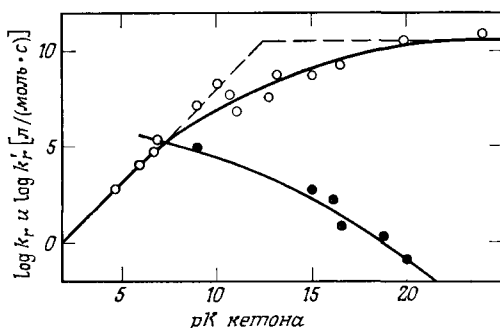


Рис. 2.2. Зависимость констант скорости рекомбинации k_r' (○) и k_r (●) от величины pK реакции протолиза кетонов. Точками обозначены экспериментальные данные, пунктиром — линейная экстраполяция. Из работы: *Eigen M.*, *Angew. Chem Int Ed*, 3, 12 (1964).

обусловлены, вероятно, значительным перераспределением электронной плотности при ионизации.

Ионизация карбокислот заслуживает более детального рассмотрения. На рис. 2.2 представлены данные, характеризую-

Таблица 2.4. Константы скорости реакций с участием некоторых карбокислот

НА	pK^a	$\log k_f'^6$	$\log k_r'^6$
CH_3COCH_3	20	-9,0	10,7
$CH_2(CO_2C_2H_5)_2$	13,3	-4,6	8,7
$CH_2(CN)_2$	11,2	-1,8	9,4
$CH_3COCH_2COCH_3$	9,0	-1,8	7,2
$C_2H_5NO_2$	8,6	-7,4	1,2
$CH_3COCH_2NO_2$	5,1	-1,4	3,7
$CH_2(NO_2)_2$	3,6	-0,1	3,5

^a По данным работ [5, 11], значение k_f определено путем бромирования.

^б Константы скорости имеют размерность л/(моль·с) и определены при 18–25 °C

щие скорости прототропной реакции с участием ряда кетонов. Как видно, при варьировании pK_a кетона наблюдается монотонное нелинейное изменение k_r и k'_r . Если, однако, помимо кетонов в рассмотрение включить и другие карбокислоты, то взаимосвязь между k'_r и pK уже не будет такой простой (табл. 2.4). Как уже отмечалось выше, значения всех этих констант скорости намного ниже контролируемого диффузией предела. С другой стороны, скорости реакций енолят-ионов с ионом гидроксония приближаются к этому пределу (табл. 2.1). Строго говоря, эти реакции не относятся к реакциям с участием карбокислот, поскольку они приводят к образованию енолов (перенос протона на атом кислорода), а не кетонов (перенос протона на атом углерода).

2.3. Системы общих кислот и оснований в переносе протона

Перенос протона в кислотно-основных системах описывается схемой



Если X и Y представляют собой «нормальные» (кислород- или азотсодержащие) кислоты и основания, то реакции гидроксид-ионов с NH и NY и ионов гидроксония с X^- и Y^- будут протекать с контролируемыми диффузией скоростями. В случае реакций, протекающих в соответствии со схемой (2.8), константа k_r также контролируется диффузией, если $pK_{NY} > pK_{NH}$, т. е. Y^- является более сильным основанием, чем X^- . Иными словами, реакция контролируется диффузией в том случае, если в приведенной записи она является экзотермической. Конечно, скорость переноса протона выше в направлении протекания экзотермической реакции.

Процесс переноса протона может осуществляться с контролируемой диффузией скоростью даже в симметричных системах, в которых значения pK двух реагентов совпадают, т. е. когда в ходе реакции не происходит изменения свободной энергии. Например, из данных, представленных в табл. 2.2 и 2.3, видно, что константы скорости симметричных реакций между ионом гидроксония и водой или гидроксид-ионом и водой близки к контролируемому диффузией. Скорость же прототропных реакций, протекающих с уменьшением свободной энергии, будет еще более высокой, т. е. еще более близкой к диффузионному пределу.

Если прототропные реакции с участием ряда кислот (не относящихся к карбокислотам) являются экзотермическими, то скорость их протекания контролируется диффузией и, следовательно, не зависит от величины pK участвующих в реакции оснований. В этом случае $\log k_r$ должен линейно зависеть от разности значений pK двух реагентов (соотношение Бренстеда, см. гл. 4). К этому выводу можно легко прийти и другим путем. Действительно, константу равновесия реакции (2.8) можно записать двумя способами:

$$K_{\text{равн}} = \frac{HX \cdot Y^-}{HY \cdot X^-} = \frac{k_f}{k_r} \quad (2.9)$$

Логарифмирование уравнения (2.9) дает

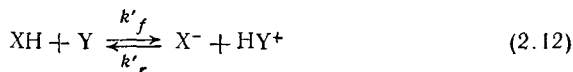
$$\log k_f - \log k_r = pK_{\text{HX}} - pK_{\text{HY}} = \Delta pK \quad (2.10)$$

Если величина $\log k_f$ постоянна, как в случае рассматриваемых реакций, уравнение (2.10) принимает вид

$$\log k_r = \text{const} - \Delta pK_{\text{HY}} \quad (2.11)$$

Типичные зависимости, характерные для реакции переноса протона, подчиняющейся уравнению (2.11), представлены на рис. 2.3. Если pK акцептора протона превышает pK донора протона (ΔpK положительна), то скорость переноса протона не зависит от ΔpK и контролируется диффузией. Если ΔpK приближается к нулю, то зависимость логарифма константы скорости от ΔpK становится линейной, причем прямая реакция замедляется, а скорость обратной приближается к диффузионному пределу. Таким образом, для обеих реакций кривая зависимости $\log k$ от ΔpK характеризуется двумя предельными значениями тангенса угла наклона, равным 0 и $+1$ или -1 .

Если реакция переноса протона сопровождается разделением зарядов, например



то взаимосвязь между $\log k$ и ΔpK является асимметричной, поскольку реакция, сопровождающаяся разделением зарядов, не сможет достичь предельной контролируемой диффузией скорости. Гипотетический пример взаимосвязи между константами скорости и равновесия реакций типа (2.12) представлен на рис. 2.4 [11, 12], откуда видно, что диффузионный предел скорости достигается только при протекании реакции в обратном направлении (справа налево). Зависимости, близкие к показанным на рис. 2.4, наблюдаются для многих других реак-

ционных серий. Криволинейные участки представленных на рис. 2.3 и 2.4 зависимостей $\log k$ от ΔpK можно описать с помощью разложения в ряд Маклорена:

$$\log k \approx a\Delta pK + a' (\Delta pK)^2 + a'' (\Delta pK)^3 + \dots \quad (2.13)$$

В реакциях переноса протона с участием «нормальных» кислород- и азотсодержащих кислот и оснований действуют те

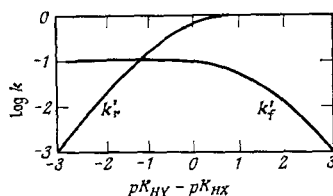
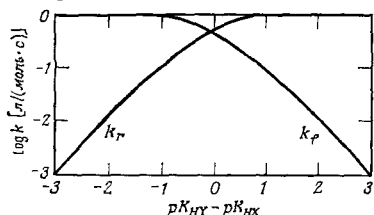


Рис. 2.3. Идеализованная зависимость $\log k$ от $pK_{HY} - pK_{HX}$ для реакции переноса протона в системе с симметричным распределением заряда [схема (2.8)]. За единицу условно принята константа скорости реакции, контролируемой диффузией. Из работы: *Eigen M., Angew. Chem. Int. Ed.*, 3, 13 (1964).

Рис. 2.4. Идеализованная зависимость $\log k$ от $\Delta pK = pK_{HY} - pK_{HX}$ для реакции переноса протона в «нормальной» кислотно-основной системе с нейтрализацией зарядов [схема (2.12)]. За единицу условно принята константа скорости реакции, контролируемой диффузией. Из работы: *Eigen M., Angew. Chem. Int. Ed.*, 3, 13 (1964).

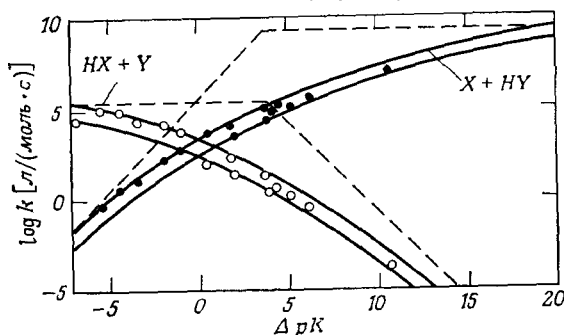


Рис. 2.5. Зависимость $\log k$ от ΔpK для реакции переноса протона с участием ацетилацетона (HX) или его енольной формы (X) и различных оснований (Y) или кислот (HY). Ацетилацетон реагирует в кетоформе. Из работы: *Eigen M., Angew. Chem. Int. Ed.*, 3, 16 (1964).

же самые факторы, что и в реакциях ионов гидроксония и гидроксида. Если отщепление или присоединение протонов происходит по атомам кислорода или азота, обладающим ярко выраженной склонностью к образованию водородных связей, то следует ожидать простой взаимосвязи между $\log k$ и pK .

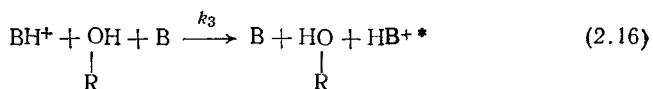
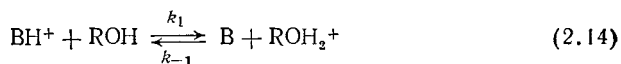
При этом необходимо, чтобы отсутствовали внутримолекулярные водородные связи, а электронные и пространственные конфигурации кислот были близки к электронным и пространственным конфигурациям сопряженных с ними оснований.

В реакциях с участием карбокислот и оснований, напротив, такой простой взаимосвязи нет. Типичным примером может служить реакция ацетилацетона с различными основаниями (рис. 2.5). В качественном отношении зависимости, описывающие отщепление или присоединение протона к атому углерода, аналогичны тем, которые наблюдаются в случае «нормальных» кислот и оснований. Однако здесь имеются количественные различия. Наиболее существенным из них является то, что изменение тангенса угла наклона от 0 до 1 происходит в гораздо более широком интервале значений ΔpK , чем для реакций с участием «нормальных» кислот и оснований.

2.4. Роль растворителя в переносе протона [13]

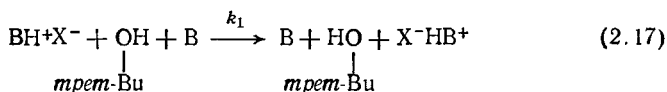
В благоприятных случаях с помощью протонного магнитного резонанса (ПМР) удастся измерить не только скорость переноса протона между растворенным веществом и растворителем, но и определить число молекул растворителя n , участвующих в каждом данном процессе [14, 15].

Для изучения кинетики протонного обмена в водных растворах иона метиламмония был использован метод ПМР. Впоследствии были исследованы также некоторые амины и гидроксилсодержащие растворители с сильно различающимися значениями диэлектрической проницаемости [13]. В растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью, например в воде и метаноле, ионы BH^+ вовлечены главным образом в процессы: 1) переноса протона с BH^+ на растворитель, 2) прямого переноса протона с BH^+ на молекулу В, 3) переноса протона с BH^+ на молекулу В через растворитель. Перечисленные реакции описываются схемами (2.14), (2.15) и (2.16) соответственно:



* Экспериментальным путем было установлено, что в этой реакции принимает участие одна молекула ROH.

В растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью на процессы переноса протонов оказывает влияние ионная ассоциация. Например, в *трет*-бутиловом спирте ($\epsilon=12,47$ при 25°C) в роли реагирующих частиц выступают не сольватированные свободные ионы, а сольватированные ионные пары:



В этой реакции протон, связанный водородной связью с анионом ионной пары, переносится гораздо медленнее, чем протон, связанный с молекулой растворителя. В ледяной уксусной кислоте ($\epsilon=6,22$ при 25°C) метиламины почти полностью переходят в соответствующие ацетатные соли, которые существуют в этом растворе преимущественно в виде ионных пар типа $\text{ВН}^+\text{ОАс}^-$. Реакция переноса протона имеет первый порядок по этой ионной паре и протекает, вероятно, по двухстадийному механизму с первоначальным образованием недиссоциированного амина.

Константы скорости переноса протона с участием метилзамещенных аминов, протекающего в растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью (например, в воде) в соответствии с уравнениями (2.14)—(2.16), представлены в табл. 2.5. Значения k_{-1} (равные k_1/K_a) для этих субстратов столь высоки, что можно предположить наличие контролируемого диффузией процесса, тогда как значения k_1 намного ниже, как и следовало ожидать, исходя из основностей амина и воды.

Константа скорости k_2 реакции прямого переноса протона с ВН^+ на молекулу В резко падает при введении метильного заместителя у атома азота (табл. 2.5). По-видимому, этот эффект обусловлен возрастанием стерических затруднений или энергии десольватации стадии, предшествующей переносу про-

Таблица 2.5. Константы скорости переноса протона и константы диссоциации кислот в воде при 25°C^a

ВН ⁺	k_1 , с ⁻¹	$k_{-1} \cdot 10^{-10}$, л/(моль·с)	$k_2 \cdot 10^3$, л/(моль·с)	$k_3 \cdot 10^3$, л/(моль·с)	$K_a \cdot 10^{10}$, моль/л
NH_4^+	25	4,3	11,7	0,9	5,68
CH_3NH_3^+	—	—	4,0	5,3	0,242
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+$	—	—	0,5	9,0	0,168
$(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$	4,7	3,0	0,0	3,4	1,57
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2 + \text{CH}_3$	110	3,2	—	—	30

^a По данным работы: Grunwald E. Progr. Phys. Org. Chem., 3, 130 (1965). Приводимые константы скорости соответствуют реакциям (2.14)—(2.16), протекающим в разбавленном растворе.

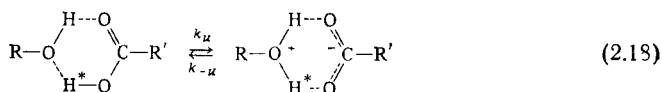
Таблица 2.6. Константы скорости протонного обмена реакции карбоновых кислот с неопентиловым спиртом в ледяной уксусной кислоте при 25 °С^a

RCO ₂ H	$k_{обм}, c^{-1}$	k_n	$1/k_n$	$1/k_{-n}$
CH ₃ CO ₂ H	$6,7 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^{-3}$	$13 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^{13}$
NCCH ₂ CO ₂ H	$8,8 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^{-5}$	$18 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^{12}$
Cl ₃ CCO ₂ H	$2,5 \cdot 10^8$	$3 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^{11}$

^a По данным работы [15].

тона. Константа скорости k_3 реакции с участием ВН⁺, воды и В, напротив, мало чувствительна к введению метильной группы. Перенос протона между триметиламином и ионом триметиламмония осуществляется при участии одной молекулы воды. Одна молекула воды необходима также для обмена протонами между ионами одно- и двузамещенного фосфата и между фенолом и ионом фенолята.

Метод ПМР применяли также для исследования переноса протонов в случае карбоновых кислот. В табл. 2.6 приведены константы скорости протонного обмена псевдопервого порядка между карбоновыми кислотами и неопентиловым спиртом в ледяной уксусной кислоте. Константа скорости переноса протона возрастает с увеличением силы кислоты в ряду CH₃CO₂H < NCCH₂CO₂H < Cl₃CCO₂H. В реакции обмена участвуют одна молекула кислоты и одна молекула спирта:



Входящая в схему (2.18) константа k_n связана с константой $k_{обм}$ соотношением $k_n = 2k_{обм}$, которое основано на следующих допущениях: 1) лимитирующей стадией в процессе протонного обмена является ионизация (протекающая с константой скорости k_n) и 2) карбоксильная группа в ионной паре является симметричной, т. е. оба атома кислорода эквивалентны. Приведенные в табл. 2.6 величины констант скорости k_n весьма высоки, однако они существенно ниже контролируемых диффузией значений, характерных для обратной реакции.

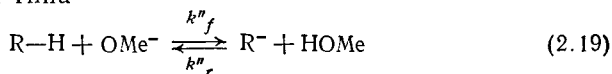
2.5. Перенос протона в неводных средах [16]

Если в воде скорости переноса протона с нитрометана, фенола, *n*-толуолсульфокислоты и воды на молекулу основания сильно различаются, то в диметилсульфоксиде перенос протона с этих кислот на трифенилметильный и флуоренильный анионы

происходит с одинаковой скоростью. Кроме того, обмен протонами между диметилсульфоксидом и его сопряженным основанием характеризуется константой скорости 7 л/(моль·с), что почти в миллион раз больше константы скорости обмена протонами между флуорениллитием и флуореном в эфире [10^{-5} л/(моль·с)]. Эти результаты свидетельствуют о том, что изменение гибридизации оказывает существенное влияние на скорость переноса протона. Если реакция с изменением гибридизации (например, карбокислоты) протекает в растворителе, способном оказывать стабилизирующее действие на анион, то изменение структуры растворителя будет вносить существенный вклад в величину энергии активации этой реакции. Если изменение гибридизации не играет важной роли, как, например, в диметилсульфоксиде, который обладает более сильными электронодонорными свойствами по сравнению с простыми эфирами, то структурные перестройки в растворителе не являются непременным условием ионизации. В этом случае константа скорости переноса протона будет высокой и менее подверженной влиянию структурных факторов.

В растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью, например в бензоле, в результате переноса протона образуются не отдельные ионы, а ионные пары, триплеты и квадруплеты [17].

Между константами скорости и константами равновесия реакций переноса протона в неводных растворах может существовать взаимосвязь. В качестве примера рассмотрим протекающие в циклогексиламине реакции между различными углеводородами и метоксид-ионом. В ходе этих реакций углеводород конкурирует с метоксид-ионом за связывание с протоном, что дает возможность определить кислотность углеводорода. Для ряда реакций типа



была обнаружена линейная зависимость $\log k''_f$ от $\log K$ с тангенсом угла наклона, равным 0,4. Это означает, что константа k''_f относится к контролируемому диффузией процессу и имеет одинаковое значение для всех реакций данной серии. Кроме того, можно заключить, что прямая реакция не контролируется диффузией.

По-видимому, перенос протона в гидроксилсодержащих растворителях всегда сопровождается образованием водородных связей с молекулами растворителя или другими молекулами. Такие реакции должны протекать с участием по крайней мере одной, а возможно, и очень большого числа молекул растворителя. На скорость переноса протона, как и на ско-

рость других реакций, оказывают влияние структура реагента и в значительной степени природа растворителя. Роль процессов переноса протона в кислотном и основном катализе рассматривается в гл. 4.

2.6. Перенос протона в ферментативных реакциях

Перенос протона с фермента на субстрат играет важную роль при протекании многих ферментативных реакций. Особенно важны реакции переноса протона между прототропными реагентами — общими кислотами и основаниями. Реакции этого типа рассматриваются в гл. 5 и 6. Многие коферменты также могут выступать в роли доноров протонов (гл. 8). Хотя ферменты хорошо растворимы в воде, их активные центры имеют неполярную (гидрофобную) природу, поэтому для интерпретации процессов переноса протонов в ферментативном катализе наиболее важны закономерности, рассмотренные в разд. 2.5. Принципы, сформулированные в этой главе, применимы для многих ферментативных реакций [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bell R. P.*, Acid-Base Catalysis, Clarendon Press, Oxford, 1941.
2. *Bell R. P.*, The Proton in Chemistry, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, 1973.
3. *Eigen M., DeMaeyer L.*, in: Techniques in Organic Chemistry, Vol. 8, Part 2, 2nd ed., A. Weissberger (Ed.), Interscience, New York, 1963, p. 895.
4. *Strehlow H.*, in: Techniques in Organic Chemistry, Vol. 8, Part 2, 2nd ed., A. Weissberger (Ed.), Interscience, New York, 1963, pp. 799, 865.
5. *Noyes R. M., Weller A.*, in: Techniques in Organic Chemistry, Vol. 8, Part 2, 2nd ed., A. Weissberger (Ed.), Interscience, New York, 1963, p. 845.
6. *Porter G.*, in: Techniques in Organic Chemistry, Vol. 8, Part 2, 2nd ed., A. Weissberger (Ed.), Interscience, New York, 1963, p. 1055.
7. *Caldin E. S.*, Fast Reactions in Solution, John Wiley & Sons, New York, 1964.
8. *Patterson L. K.*, Chem. Br., 4, 24 (1968).
9. *Eigen M., DeMaeyer L.*, Proc. R. Soc., A247, 505 (1958).
10. *Lewis E. S.*, in Proton Transfer Reactions, E. S. Caldin, V. Gold (Eds.), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 10.
11. *Eigen M.*, Angew. Chem. Int. Ed., 3, 1 (1964).
12. Описание метода измерения скоростей очень быстрых реакций, основанного на уширении рамановских линий, см. в работе *Kreevoy M. M., Mead C. A.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 4596 (1962).
13. *Grunwald E., Eustace D.*, in: Proton Transfer Reactions, E. S. Caldin, V. Gold (Eds.), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 4.
14. *Noyes R. M.*, Disc. Faraday Soc., 39, 130 (1965).
15. *Grunwald E.*, Prog. Phys. Org. Chem., 3, 344 (1965).
16. *Robinson B. H.*, in: Proton Transfer Reactions, E. S. Caldin, V. Gold (Eds.), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 5.
17. *Arnett E. M.*, in Proton Transfer Reactions, E. S. Caldin, V. Gold (Eds.), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 3.
18. *Kezdy F. J., Bender M. L.*, in: Proton Transfer Reactions, E. S. Caldin, V. Gold (Eds.), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 12.

3

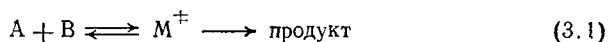
КАТАЛИЗ ОКРУЖЕНИЕМ

3.1. Введение

В этой главе мы рассмотрим катализ химических реакций в присутствии веществ, характер взаимодействия которых с реагентами не удастся определить однозначно, как это делалось выше. По этой причине данную разновидность катализа мы назовем «катализом окружением». По существу, в настоящей главе речь идет о катализе солями и растворителями. И те и другие составляют окружение реагентов и могут приводить к существенному увеличению скорости реакции. В отличие от общих кислотно-основных (гл. 4) и нуклеофильно-электрофильных (гл. 7) катализаторов соли и растворители в явном виде в выражение для скорости реакции не входят. Тем не менее они влияют на стандартную свободную энергию исходного и (или) переходного состояния и потому могут оказывать значительное воздействие на константу скорости реакции. (Влияние на равновесие мы рассматривать не будем.) В отличие от многих катализаторов, упоминавшихся ранее, соли и растворители обычно не вносят изменений в механизм реакции, однако обусловленные ими эффекты при анализе ускорений химических реакций учитывать совершенно необходимо как с практической, так и с теоретической точки зрения.

Явление ускорения реакции под действием солей и растворителей иногда называют «эффектом среды». В некоторых случаях используется также термин «каталитический эффект». Между этими понятиями трудно провести четкую границу. Однако, какие бы слова не использовались для их обозначения, масштаб стоящего за ними эффекта весьма значителен. Реакции, скорость которых существенно возрастает под действием факторов окружения, мы будем относить к разряду каталитических.

Для выяснения причин возникновения обсуждаемых в настоящей главе каталитических эффектов необходимо сравнить скорости химической реакции в растворе и в газовой фазе, используя теорию переходного состояния скоростей реакций [1]. Рассмотрим реакцию



где А и В — исходные вещества, а $M^\ddagger$ — активированный комплекс. В газовой фазе константа скорости этой реакции $k_r = (RT/Nh)K_r^\ddagger$, где $K_r^\ddagger$ — константа «равновесия» между исходными веществами и активированным комплексом, R — универсальная газовая постоянная, N — число Авогадро, h — постоянная Планка. Для реакции в растворе в это уравнение следует ввести поправку на отклонение от идеального поведения. Термодинамическая «константа равновесия» между исходным и переходным состояниями выражается через отношение активностей:

$$K_s^\ddagger = \frac{a^\ddagger}{a_A a_B} = \frac{C^\ddagger}{C_A C_B} \frac{\gamma^\ddagger}{\gamma_A \gamma_B} \quad (3.2)$$

Следовательно, если скорость реакции пропорциональна концентрации активированного комплекса, то константа скорости есть функция отношения коэффициентов активности:

$$\text{скорость} = \left(\frac{RT}{Nh} \right) C^\ddagger = \left(\frac{RT}{Nh} \right) K_s^\ddagger C_A C_B \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma^\ddagger} \quad (3.3)$$

$$k_{\text{набл}} = \left(\frac{RT}{Nh} \right) K_s^\ddagger \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma^\ddagger} \quad (3.4)$$

Коэффициенты активности могут быть отнесены к любому удобному стандартному состоянию. В качестве такого состояния обычно используют бесконечно разбавленный раствор. Константа скорости в стандартных условиях равна $k_0 = (RT/Nh)K_s^\ddagger$, и, следовательно,

$$k_{\text{набл}} = k_0 \frac{\gamma_A \gamma_B}{\gamma^\ddagger} \quad (3.5)$$

3.2. Влияние солей

3.2.1. Влияние ионной силы на константу скорости

Важнейшим приложением уравнения (3.5) является случай, когда один или более реагентов представляют собой ионы. Согласно теории Дебая — Хюккеля, в разбавленных растворах (при концентрации меньше 0,01 моль/л) коэффициент активности иона связан с ионной силой следующим образом:

$$-\ln f_i = \frac{z_i^2 \alpha \sqrt{\mu}}{1 + \beta r_i \sqrt{\mu}} \quad (3.6)$$

где μ — ионная сила, r_i — расстояние максимального сближения данного иона с i -м ионом, α и β — константы для данных растворителя и температуры, Z — заряд. Подставляя уравнение

(3.6) в уравнение (3.5), получим

$$\ln k_{\text{набл}} = \ln k_0 - \frac{Z_A^2 \alpha \sqrt{\mu}}{1 + \beta r_A \sqrt{\mu}} - \frac{Z_B^2 \alpha \sqrt{\mu}}{1 + \beta r_B \sqrt{\mu}} + \frac{(Z_A + Z_B)^2 \alpha \sqrt{\mu}}{1 + \beta r_i^{\pm} \sqrt{\mu}} \quad (3.7)$$

или, если принять величину максимального сближения равной некоторой средней величине r ,

$$\ln k_{\text{набл}} = \ln k_0 + \frac{2Z_A Z_B \alpha \sqrt{\mu}}{1 + \beta r \sqrt{\mu}} \simeq \ln k_0 + 2Z_A Z_B \alpha \sqrt{\mu} \quad (3.8)$$

Согласно уравнению (3.8), $\log k_{\text{набл}}$ линейно зависит от квадратного корня из ионной силы с тангенсом угла наклона, пропорциональным произведению зарядов $Z_A Z_B$. Данные для некоторых реакций с участием ионов, представленные на рис. 3.1, свидетельствуют о том, что наблюдаемые на опыте зависимости хорошо описываются в рамках этого уравнения [2]. Как следует из рис. 3.1, скорость реакции между ионами одного знака увеличивается с возрастанием ионной силы, тогда как в реакции между противоположно заряженными ионами рост ионной силы приводит к падению скорости. Можно считать, что в первом случае имеет место катализ, а во втором — ингибирование.

Уравнение (3.8) часто используют неверно, пытаясь перенести его на случай концентрированных растворов, где оно неприменимо. Это уравнение может оказаться непригодным даже для разбавленных растворов из-за комплексообразования между противопо-

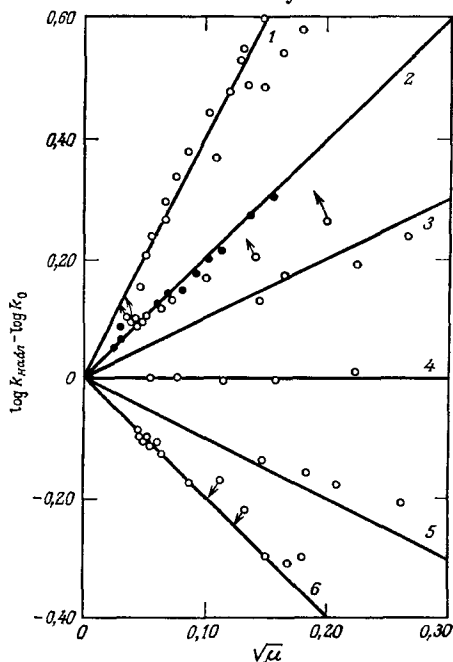


Рис. 3.1. Первичные солевые эффекты в ионных реакциях. 1 — $2 [\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Br}]^{2+} + \text{Hg}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 [\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{H}_2\text{O}]^{3+} + \text{HgBr}_2$; 2 — $(\bigcirc) \text{CH}_2\text{BrCOO}^- + \text{S}_2\text{O}_3^{2-} \rightarrow \text{CH}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{COO}^{2-} + \text{Br}^-$ (натриевая соль; посторонние соли отсутствуют), $(\bullet) \text{S}_2\text{O}_8^{2-} + 2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{SO}_4^{2-}$ (бимолекулярная); 3 — $[\text{NO}_2=\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^- + \text{OH}^- \rightarrow \text{N}_2\text{O} + \text{CO}_3^{2-} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; 4 — инверсия сахарозы, катализируемая ионами OH^- ; 5 — $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{Br}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{Br}_2$ (первый порядок по H^+ и Br^-); 6 — $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Br}]^{2+} + \text{OH}^- \rightarrow [\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{OH}]^{2+} + \text{Br}^-$. Из книги: Bell R. P., Acid Base Catalysis, Clarendon Press, Oxford, 1941, p. 33.

ложно заряженными ионными соединениями [3]. При более высоких концентрациях, несомненно, будут проявляться специфические эффекты добавленных ионов.

Если один из реагентов представляет собой нейтральную молекулу, так что $Z_A Z_B = 0$, то, согласно уравнению (3.8), ионная сила не влияет на константу скорости. Этот вывод справедлив для сильно разбавленных растворов. В случае же более высоких концентраций ионов может наблюдаться изменение константы скорости. Дело в том, что при высоких концентрациях теория Дебая—Хюккеля уже не может описать поведение коэффициентов активности и, кроме того, коэффициенты активности нейтральных молекул изменяются под действием высокой ионной силы. Примером может служить реакция кислотного гидролиза γ -бутиролактона, скорость которой зависит от концентрации соли. Для ряда солей логарифм константы скорости этой реакции прямо пропорционален первой степени ионной силы. При этом сульфат и хлорид натрия увеличивают константу скорости, а иодид и перхлорат натрия снижают ее.

Из уравнения (3.8) вытекает также, что ионная сила не влияет на скорость реакций с участием двух нейтральных молекул, если коэффициенты активности этих молекул не зависят от ионной силы. Однако в тех случаях, когда при взаимодействии нейтральных молекул образуются противоположно заряженные ионы, как, например, при гидролизе алкилгалогенидов, и переходное состояние обладает сильно выраженным дипольным характером, влияние солей вновь проявляется в полной мере.

3.2.2. Катализ электролитами

Влияние дипольной природы переходного состояния было исследовано на примере реакции сольволиза вторичных и третичных галогенидов, которая протекает через образование промежуточного карбониевого иона. Согласно теории, логарифм константы скорости этой реакции должен линейно зависеть от ионной силы с тангенсом угла наклона, пропорциональным квадрату заряда диполя и расстоянию между предполагаемыми точечными диполями. Эти выводы получили полуколичественное подтверждение при изучении реакции сольволиза в 90%-ном водном ацетоне, где наблюдаемые эффекты ускорения, впрочем, весьма невелики: при концентрации соли 0,1 моль/л скорость увеличивается всего на 30—100%. Напротив, в апротонных растворителях реакции, протекающие через образование промежуточного карбониевого иона, в присутствии солей уско-

ряются в 10^6 и более раз. Присутствие перхлората лития в концентрации 0,1 моль/л приводит к увеличению скорости ионизации *n*-метокси-2-фенил-2,2-диметилэтил-*n*-толуолсульфоната в диэтиловом эфире в 10^5 раз, тогда как в уксусной кислоте в тех же условиях скорость возрастает всего в 2,5 раза (рис. 3.2) [4]. Как видно из рисунка, характер зависимости константы скорости от концентрации соли в этих двух растворителях различен: если в уксусной кислоте зависимость является прямойлинейной [уравнение (3.9)], то в диэтиловом эфире она имеет более сложный вид [уравнение (3.10)]:

$$k_{\text{набл}} = k_0 \{1 + b [\text{LiClO}_4]\} \quad (3.9)$$

$$k_{\text{набл}} = k_0 \{1 + b [\text{LiClO}_4] + c [\text{LiClO}_4]^n\} \quad (3.10)$$

В отсутствие перхлората лития константа скорости ионизации в уксусной кислоте в $2 \cdot 10^4$ раз выше, чем в эфире, однако при концентрации этой соли выше 0,0236 моль/л ионизация протекает в эфире быстрее, чем в уксусной кислоте.

Солевой эффект еще более заметен при ионизации спиродинил-*n*-нитробензоата в эфирном растворе: в присутствии 0,05 моль/л перхлората лития скорость реакции возрастает в 10^{87} раз*. Зависимость константы скорости от концентрации соли в этом случае также описывается уравнением (3.10). Скорость обеих рассмотренных реакций ионизации под действием различных солей изменяется по-разному; величина ускорения уменьшается в ряду $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{Bu}_4\text{N}^+$ параллельно с возрастанием ионного радиуса. Реакция специфична и по отношению к различным анионам. Масштаб наблюдаемых эффектов и характер влияния природы катиона свидетельствуют о том, что катализ в этом случае осуществляется главным образом бла-

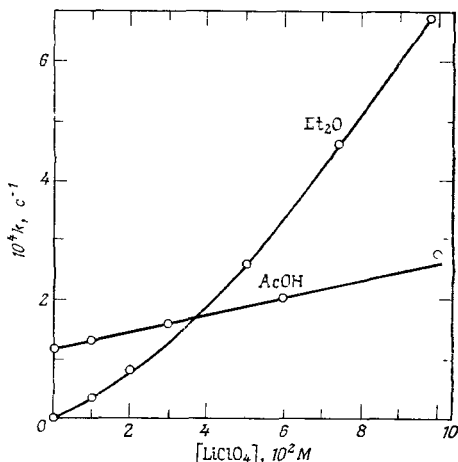
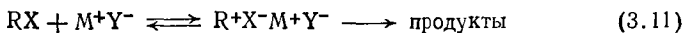


Рис. 3.2. Влияние перхлората лития на ионизацию *n*-метокси-2-фенил-2,2-диметилэтил-*n*-толуолсульфоната. Из работы: Winstein S., Smuth S., Darwish D., J. Am. Chem. Soc., 81, 5511 (1959). © (1959) by the American Chemical Society.

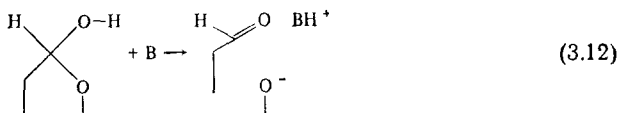
* В оригинале, очевидно, допущена ошибка, поскольку ускорение 10^{87} раз измерить невозможно. — Прим. перев.

годаря специфическим электрофильным взаимодействиям, способствующим ионизации. Благоприятное воздействие ионной пары M^+Y^- на процесс ионизации можно описывать, например, следующей схемой:



Если некатализируемая ионизация в среде с низкой диэлектрической проницаемостью приводит к образованию ионной пары, то при катализе электролитом возникает ионный квадруплет. Величина энергии взаимодействия между двумя ионными парами согласуется с наблюдаемыми на опыте большими эффектами ускорения реакции ионизации под действием ионной пары добавленного электролита.

Катализируемая основаниями реакция мутаротации тетраметилглюкозы и тетраацетилглюкозы в нитрометане лишь в очень малой степени ускоряется под действием незаряженных оснований. Если же в реакционной смеси присутствует соль, то скорость реакции резко возрастает. Так, например, скорость мутаротации тетраацетилглюкозы в пиридине увеличивается в 10 раз при добавлении в раствор перхлората лития в количестве 0,02 моль/л. Эффект ускорения, достигаемый под действием других солей, является более низким и зависит от природы входящих в состав соли катиона и аниона. Механизм реакции, катализируемой незаряженными основаниями, должен включать промежуточную стадию образования ионной пары, поскольку эта реакция протекает через альдегидную форму глюкозы:



Таким образом, суть катализа электролитом заключается в стабилизации переходного состояния, ведущего к промежуточному соединению с разделенными зарядами, путем анион-квадруплетного взаимодействия типа



Рассмотренные реакции, катализируемые электролитами, проявляют специфичность по отношению как к катионам, так и к анионам. Тем не менее здесь следует говорить о катализе электролитом как целым, а не о катализе составляющими его ионами. Помимо электролитных катализаторов такого типа суще-

ствуют также соли, каталитическое действие которых целиком обусловлено либо входящими в их состав анионами, либо катионами. Таким образом, можно выделить катионный и анионный катализ. Примерами катионного катализа могут служить многие (хотя и не все) рассмотренные в гл. 9 реакции, катализируемые ионами металлов. Так, например, катионы щелочноземельных металлов катализируют гидролиз многих сложных эфиров и ангидридов фосфорной кислоты. Эффект ускорения обусловлен в этом случае стабилизацией переходного состояния за счет усиления электростатических взаимодействий, которое обеспечивается благодаря хелатообразующей способности катионов щелочноземельных металлов. Аналогичным образом ионы лития можно рассматривать как катионные катализаторы в карбеноидных реакциях с участием LiCCl_3 в апротонных растворителях.

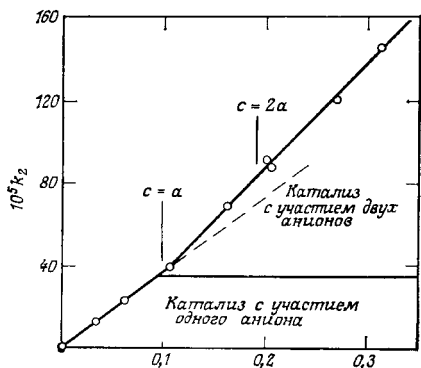
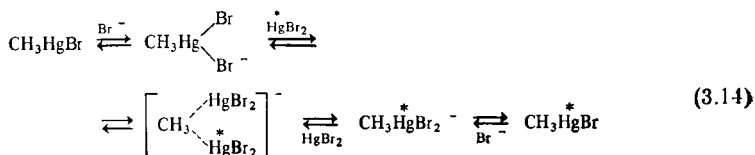
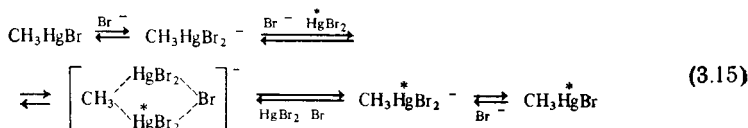


Рис. 3.3. Катализ с участием одного и двух анионов. Из работы: *Charman H. B., Hughes E. D., Ingold C., Volger H. C., J. Chem. Soc., 1961, 1142.*

Катализируемые анионами реакции электрофильного замещения могут протекать с участием как одного, так и двух анионов. В качестве примера рассмотрим реакцию изотопного обмена между простым алкилгалогенидом ртути и галогенидом ртути, меченным радиоактивной ртутью. Характер зависимости константы скорости второго порядка для этой реакции от концентрации добавленной соли изменяется с ростом последней. При малых концентрациях наблюдается линейная зависимость с тангенсом угла наклона, соответствующим первому порядку по галогениду ртути. Если же концентрация соли выше концентрации алкилгалогенида, то тангенс угла наклона прямой возрастает до значения, соответствующего второму порядку по галогениду ртути. Наличие излома на кривой зависимости константы скорости от концентрации соли свидетельствует о протекании двух процессов, различающихся по количеству



участвующих в них молекул галогенида ртути [см. рис. 3.3 и схемы (3.14) и (3.15)].



3.3. Влияние растворителей

3.3.1. Влияние диэлектрической проницаемости на кинетику реакций

Влияние диэлектрической проницаемости среды на константу скорости реакции между двумя ионами можно проанализировать в рамках уравнения (3.5). Электростатическая свободная энергия сближения двух ионов с расстояния бесконечного удаления до равновесного расстояния в активированном комплексе ($r^\ddagger$) равна

$$\Delta F_{\text{эл}}^\ddagger = -\frac{Z_A Z_B e^2}{D r^\ddagger} \quad (3.16)$$

где D — диэлектрическая проницаемость среды и e — заряд электрона. Пользуясь уравнением (3.16), можно получить выражение для зависимости константы скорости от диэлектрической проницаемости [5]:

$$\ln k = \ln k'_0 - \frac{N Z_A Z_B e^2}{D R T r^\ddagger} \quad (3.17)$$

где k'_0 — константа скорости в среде с бесконечной диэлектрической проницаемостью, N — число Авогадро, R — универсальная газовая постоянная, T — температура. Согласно этому уравнению, зависимость $\ln k$ от $1/D$ является линейной, причем в случае одноименно заряженных ионов тангенс угла наклона прямой отрицателен, а в случае ионов с противоположными зарядами положителен. На рис. 3.4 представлены константы скорости обесцвечивания красителя бромфенолового голубого под действием щелочи в водно-этанольных смесях и реакции между ионом гидроксония и двухзарядным отрицательным азодикарбонат-ионом в системе диоксан — вода. В первой из этих реакций принимают участие однозарядный отрицательный и двухзарядный отрицательный ионы, а во второй — однозарядный положительный и двухзарядный отрицательный. В соответствии с предсказаниями теории тангенс угла наклона зависимости $\log k$ от $1/D$ в первом случае является отрицательным,

а во втором — положительным. Из наклона прямой можно определить расстояние $r^\ddagger$, которое составляет для этих реакций соответственно 2,81 и 3,42 Å. По порядку величины эти значения являются вполне разумными. Для реакции между ионами гидроксония и азодикарбоната, протекающей в водно-диоксанных смесях, возрастание содержания диоксана в пределах экспериментальной ошибки не влияет на величину эн-

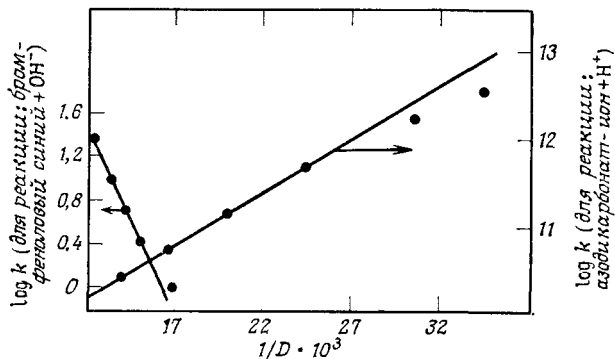


Рис. 3.4. Влияние диэлектрической проницаемости на скорость реакции между двумя ионами с одноименными (левая ось) и противоположными (правая ось) зарядами. Из работ: *Amis E. S., LaMer V. K.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 905 (1939); *King C. V., Josephs J. J.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 767 (1944)
© 1939 and 1944 by the American Chemical Society.

талии активации, тогда как энтропия активации при этом увеличивается. Аналогичный, но еще более ярко выраженный эффект наблюдается в реакции гидролиза однозамещенных алкилсульфатов в смеси диоксан — вода. Константа скорости этой реакции в 98%-ном диоксане в 10^7 раз больше, чем в чистой воде. Ускорение здесь достигается исключительно благодаря различию в энтропиях активации, которое составляет приблизительно 30 энтр. ед. Логарифм константы скорости в этом случае также линейно зависит от $1/D$. Тангенс угла наклона этой зависимости приводит к очень большой величине $r^\ddagger = 16 \text{ Å}$, смысл которой остается неясным. Переходные состояния последних двух реакций, в которых участвуют противоположно заряженные ионы, сольватированы в меньшей степени, чем исходные вещества, что приводит к возрастанию энтропии. При переходе к растворителю с более низкой диэлектрической проницаемостью этот эффект в значительной степени усиливается.

Из вышеизложенного вытекает, что в тех случаях, когда переходное состояние с разделенными зарядами образуется из

нейтральных молекул, влияние растворителя будет проявляться точно в такой же степени, но приводить к противоположному результату. Наиболее известным примером такого рода служат реакции, протекающие по механизму S_N1 , где в результате ионизации возникает переходное состояние, построенное по типу ионной пары карбониевый ион — анион. Скорость реакции сольволиза некоторых вторичных и третичных алкилгалогенидов при переходе от 60%-ного водного раствора этанола к воде возрастает приблизительно в 10^3 раз.

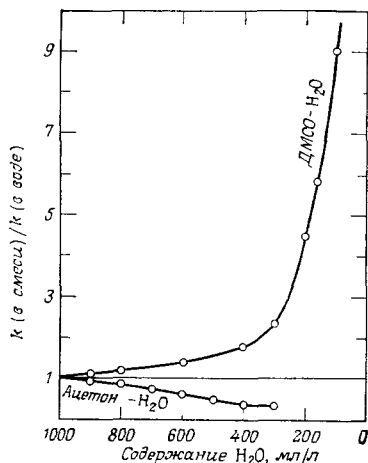


Рис. 3.5. Влияние диметилсульфоксида и ацетона на реакцию гидролиза сложных эфиров. Из работы: *Tommila E., Murto M.-L., Acta Chem. Scand., 17, 1947 (1963).*

Для этих и других реакций много лет назад было сформулировано полезное качественное правило, которое гласит: «Увеличение способности среды сольватировать ионы способствует образованию и концентрированию зарядов и препятствует их нейтрализации и рассеиванию» [6].

Что касается количественных соотношений, то между константами скорости реакций сольво-

$$\log \frac{k}{k_0} = mY \quad (3.18)$$

где k и k_0 — константы скорости реакции сольволиза соединения в данном растворителе и в 80%-ном этаноле, Y — мера «ионизирующей способности» среды, определяемая выражением

$$Y = \log \frac{k_{BuCl}}{k_0 BuCl} \quad (3.19)$$

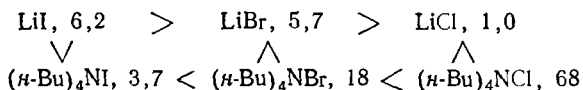
где k_{BuCl} и $k_0 BuCl$ — константы скорости сольволиза трет-бутилхлорида в данном растворителе и в стандартной смеси (80%-ном этаноле). Входящая в уравнение (3.18) величина m постоянна для данного соединения [7].

В случае других реакций, например между ионами и нейтральными (полярными) молекулами, собственная полярность растворителя оказывает слабое влияние на константу скорости. На это указывают как результаты теоретического анали-

за, так и данные эксперимента. Согласно теории, константа скорости увеличивается при понижении диэлектрической проницаемости среды. В некоторых случаях это подтверждается на опыте (например, для реакции алкилгалогенидов с гидроксид-ионами), однако нередки и отклонения (примером может служить реакция щелочного гидролиза сложных эфиров, рис. 3.5).

3.3.2. Влияние растворителей на реакции с участием ионов

Растворитель может оказывать очень сильное влияние на константы скорости реакций между ионами и органическими молекулами, будь то нуклеофилы или основания. Например, при переходе от воды к ацетону константа скорости второго порядка реакции между хлорид-ионом и метилиодидом возрастает приблизительно в 10^7 раз. Другой пример — рацемизация оптически активного 2-метил-3-фенилпропионитрила под действием метоксид-иона. Скорость этой реакции в диметилсульфоксиде в 10^9 раз больше, чем в метаноле [8]. Эти эффекты ускорения могут быть отчасти обусловлены влиянием диэлектрической проницаемости среды, однако в основном они определяются специфическим действием растворителя. Как указывалось выше, наибольшие различия замечены между протонными и апротонными растворителями. Переход от протонного растворителя к апротонному может приводить к последствиям двоякого рода: с одной стороны, к смещению равновесия между ионными парами и свободными ионами, а с другой — к изменению специфической сольватации ионов, которая обычно является более сильной в среде протонного растворителя. Важную роль процесса ассоциации ионов в определении кажущейся нуклеофильности можно проиллюстрировать на примере галогенидов лития и тетра-*n*-бутиламмония. В реакции с *n*-бутил-*p*-бромбензолсульфонатом в ацетоновом растворе эти соли соотносятся по реакционной способности следующим образом (все соли берутся в концентрации 0,04 моль/л):



Ясно, что в рядах галогенидов лития и тетра-*n*-бутиламмония реакционная способность по механизму S_N2 возрастает в противоположных направлениях. Степень диссоциации галогенидов тетра-*n*-бутиламмония в ацетоновом растворе выше, чем у галогенидов лития. Поэтому из приведенных данных можно заключить, что в действительности по нуклеофильной активности в ацетоне анионы располагаются в ряд $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$,

как и в случае солей тетра-*n*-бутиламмония. В ряду же галогенидов лития обратный порядок изменения реакционной способности обусловлен очень сильным влиянием растворителя (ацетона) на константы диссоциации этих солей. Действительно, если кинетический анализ проводить с учетом диссоциации, предполагая, что реакционная способность ионной пары пренебрежимо мала, то результаты для солей лития и тетра-*n*-бутиламмония хорошо согласуются между собой.

Учет процесса ассоциации ионов в ионные пары (или в более крупные комплексы) дает возможность оценить реакционную способность диссоциированных ионов в различных растворителях. Эта величина тесно связана со способностью ионов вступать с растворителем в специфические сольватационные взаимодействия. В протонных растворителях сольватация анионов осуществляется за счет ион-дипольных взаимодействий в сочетании с сильными водородными связями. В соответствии с законами электростатики прочность водородных связей максимальна для небольших ионов. Сольватация протонными растворителями сильно уменьшается в ряду OH^- , $\text{F}^- \gg \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{N}_3^- > \text{I}^- > \text{SCN}^- > \text{пикрат}^-$. В дипольных апротонных растворителях сольватация анионов выражена гораздо слабее и обусловлена исключительно ион-дипольными взаимодействиями. Водородные связи не вносят в этом случае существенного вклада в сольватацию. Вследствие этого природа аниона сравнительно слабо влияет на его сольватацию дипольными апротонными растворителями.

Сравнивая константы скорости реакций с участием галогенидов, протекающих по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ в апротонных и протонных растворителях, можно сделать два важных наблюдения. Во-первых, если в диметилформамиде и ацетоне нуклеофильность уменьшается в ряду $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, то в водном растворе эта последовательность меняется на обратную: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$. Во-вторых, абсолютные значения констант скорости реакций с участием хлорид- и иодид-ионов в апротонных растворителях выше значений для воды в 10^6 — 10^7 и 10^4 раз соответственно. Эти эффекты взаимосвязаны, поскольку растворитель оказывает сильное влияние на нуклеофильные свойства различных галогенид-ионов.

Таким образом, можно заключить, что как сольватация анионов, так и образование ионных пар приводят к снижению скорости бимолекулярных реакций замещения [9]. Действие обоих этих факторов проявляется с наибольшей силой в случае небольших анионов, для которых характерна высокая плотность заряда. Можно с равным основанием говорить об ускорении бимолекулярных реакций замещения в среде апротонного растворителя или об их замедлении в среде протонного раст-

ворителя. Выбор между этими двумя возможностями определяется тем, какой растворитель использован в качестве стандартного. Поскольку наше обсуждение ориентировано в основном на водные растворы, то мы будем говорить об эффекте ускорения реакций в среде апротонного растворителя, как это имеет место, например, в активном центре фермента.

Скорость любой реакции с участием ионной пары, образованной катионом металла и карбанионом, в среде апротонного растворителя возрастает при добавлении такого растворителя, который предпочтительно сольватирует катион и тем самым увеличивает концентрацию диссоциированных анионов. Так, например, алкилирование енолят-ионов в диглиме протекает приблизительно в 100 раз быстрее, чем в диэтиловом эфире. Скорость реакции диэтил-*n*-бутилмалоната натрия с алкилгалогенидами при переходе от бензола к диметилсульфоксиду возрастает в 1420 раз. Добавление к бензольному раствору всего лишь 5% диметилформамида увеличивает скорость этой реакции в 20 раз. Здесь же следует упомянуть о реакциях в присутствии криптанов, которые увеличивают нуклеофильность анионов, образуя комплексы с катионами типа краун-эфиров (см. гл. 12).

Сольватация анионов за счет образования водородных связей с протонными растворителями наиболее эффективно подавляется при добавлении растворителей типа диметилсульфоксида, который обладает достаточно высокой диэлектрической проницаемостью, но не имеет протонов, способных к образованию водородных связей. Например, скорость омыления сложных эфиров в водном растворе увеличивается при добавлении диметилсульфоксида, причем наибольший эффект ускорения достигается при высоких концентрациях растворителя. Напротив, введение в водный раствор сравнимых количеств ацетона замедляет эту реакцию (рис. 3.5).

Природа растворителя оказывает очень сильное влияние на скорость катализируемой метоксид-ионами рацемизации 2-метил-3-фенилпропионитрила, протекающей в смеси метанол—диметилсульфоксид (рис. 3.6) [8]. При переходе от чистого метанола к 98,5%-ному раствору диметилсульфоксида в метаноле скорость этой реакции увеличивается в $5 \cdot 10^7$ раз. Константа скорости в 100%-ном диметилсульфоксиде, найденная экстраполяцией кривой на рис. 3.6, превышает значение для метанола в 10^9 раз. По величине диэлектрической проницаемости эти два растворителя различаются не очень сильно (34 у метанола и 49 у диметилсульфоксида). Судя по имеющимся данным, растворенные в них алкоксиды металлов при низкой концентрации существуют в диссоциированном виде. Большое различие в активности метоксид-аниона вызвано тем, что в

метаноле он образует водородные связи с молекулами растворителя ($\text{CH}_3\text{OH} \cdots \text{OCH}_3^-$), в то время как в диметилсульфоксиде такие связи отсутствуют. В среде метанола некоторый выигрыш достигается благодаря своеобразному «буферному» действию растворителя по отношению к метоксид-анионам, зато в диметилсульфоксиде последние меньше сольватированы. Дело в том, что в метаноле движущей силой диссоциации ал-

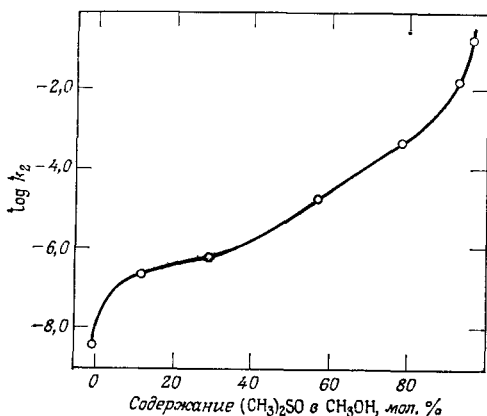
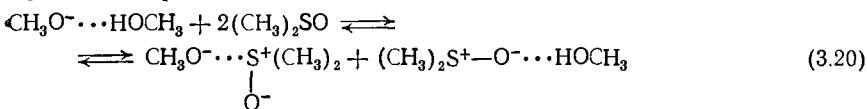


Рис. 3.6. Зависимость логарифма константы скорости k_2 [л/(моль·с)] рацемизации 2-метил-3-фенилпропионитрила, катализируемой CH_3OM , от содержания (в мол.%) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ в CH_3OH (при 25°C). Из работы: Cram D. J., Rickborn B., Kingsbury C. A., Habberfield P., J. Am. Chem. Soc., 83, 3678 (1961). ©1961 by the American Chemical Society.

коксида является сольватация метоксид-аниона и катиона металла за счет взаимодействия соответственно с атомами водорода и кислорода гидроксильной группы спирта. Если же в качестве растворителя используется диметилсульфоксид, то сольватация осуществляется путем взаимодействия метоксид-аниона с положительно заряженным атомом серы и катиона металла — с отрицательно заряженным атомом кислорода. Заряд на атоме серы экранирован тремя электронными оболочками; кроме того, взаимодействие с ним осложнено стерическими затруднениями. Поэтому,

вероятнее всего, диссоциация обеспечивается в основном за счет сольватации катиона металла. Метоксид-анион сольватруется сравнительно слабо и благодаря этому сохраняет высокую реакционную способность. Схема реакции выглядит следующим образом:



3.3.3. Влияние растворителей на реакции с участием нейтральных молекул

Обсуждение в предыдущем разделе построено на предположении о том, что влияние растворителя на скорость реакций с участием ионов обусловлено в первую очередь его взаимо-

действием с ионами, находящимися в исходном или переходном состоянии. Возможная роль соответствующих взаимодействий растворителя с нейтральными молекулами при этом не учитывается, что, вообще говоря, неверно. Однако, поскольку взаимодействия с ионами вносят больший вклад, чем взаимодействия с нейтральными молекулами, последними обычно можно пренебречь.

Более тщательный анализ реакций, протекающих в среде диметилсульфоксида, позволяет сделать следующие выводы:

1. Увеличение скорости наблюдается даже при низкой концентрации диметилсульфоксида, причем изменение скорости с ростом содержания диметилсульфоксида обычно носит монотонный характер, вплоть до самых высоких его концентраций.
2. Возрастание скорости при добавлении диметилсульфоксида обусловлено главным образом изменением $\Delta H^\ddagger$.
3. Эффект ускорения под действием диметилсульфоксида проявляется независимо от заряда реагентов: возрастание скорости наблюдается в реакциях с участием отрицательно заряженных или нейтральных нуклеофилов и нейтральных или положительно заряженных субстратов.

Эти факты не укладываются в простую схему, описываемую уравнением (3.18). Сильное увеличение скорости, наблюдаемое даже в тех смесях, в которых количество метилового спирта достаточно для образования водородных связей и с диметилсульфоксидом, и с нуклеофилом, свидетельствует о том, что существует еще какой-то фактор, влияющий на скорость. При переходе от смесей с низким содержанием диметилсульфоксида к системам, в которых он является основным компонентом, имеет место лишь умеренное возрастание скорости. С другой стороны, если бы при высоких концентрациях диметилсульфоксида степень сольватации анионов была низкой, то можно было бы ожидать гораздо более сильных эффектов ускорения. Кроме того, добавление диметилсульфоксида должно было бы по-разному влиять на реакционную способность анионов кислорода и серы, поскольку первый из них, имея меньшие размеры, характеризуется значительно более высокой энергией сольватации. Наконец, изменение сольватации должно было бы сказываться на величине $\Delta S^\ddagger$, однако на самом деле наблюдается изменение $\Delta H^\ddagger$. Существенных изменений в степени сольватации нуклеофила, очевидно, не происходит до тех пор, пока концентрация гидроксилсодержащих молекул в растворе не станет очень низкой, а концентрация диметилсульфоксида — очень высокой. При этом в системах с высокой концентрацией диметилсульфоксида десольватация галогенид-анионов происходит легче, чем десольватация алкоксидов.

Присутствуя в небольшой концентрации, диметилсульфоксид должен снижать энергию переходного состояния. Этот эффект может быть обусловлен, например, тем, что при взаимодействии с диметилсульфоксидом происходит поляризация молекулы субстрата, повышающая эффективность атаки нуклеофилом.

3.3.4. Межфазный и трехфазный катализ

Химикам-органикам часто приходится сталкиваться с проблемой, связанной с необходимостью проведения реакций между анионами, нерастворимыми в традиционных органических

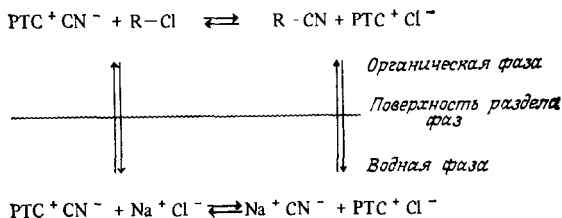


Рис. 3.7. Межфазный катализ.

растворителях, и органорастворимыми липофильными электрофилами. В настоящее время благодаря появлению катализаторов межфазного переноса эту проблему можно считать решенной [10—15]. Механизм действия катализаторов этого типа наиболее наглядно иллюстрируется примером, показанным на рис. 3.7. Межфазные катализаторы осуществляют перенос реагентов между органической и водной фазами, обеспечивая контакт между реагентами и тем самым возможность протекания реакции.

В качестве межфазных катализаторов обычно используют полиэфиры (например, глимы, краун-эфиры и криптанды) и ониевые соли (например, соли аммония и фосфония).

Действие ониевых солей основано на том, что они обмениваются своими анионами с анионами реагента. В результате образуется новая соль, которая благодаря своему липофильному характеру способна переходить в фазу органического растворителя. Нейтральные эфиры выступают в роли межфазных переносчиков катионов металлов, образуя с ними хелатные комплексы. Соль, образованная входящим в состав комплекса катионом металла и слабо связанным с ним анионом, приобретает способность растворяться в органической фазе.

Недавно был предложен метод трехфазного катализа [10]. Суть его состоит в том, что реакционная система включает

три отдельные фазы, каждая из которых содержит один реагент или катализатор. Этот подход может оказаться полезным при проведении самых разнообразных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Frost A. A., Pearson R. G.*, Kinetics and Mechanism, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1961, p. 127.
2. *Bell R. P.*, Acid Base Catalysis, Clarendon Press, Oxford, 1941, p. 33.
3. *Белл Р.* Протон в химии./Пер. с англ. — М.: Мир, 1977.
4. *Winstein S., Smith S., Darwish D.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5511 (1959).
5. *Scatchard G.*, Chem. Rev., **10**, 229 (1932).
6. *Ингольд К.* Механизм реакций и строение органических соединений./Пер. с англ. — М.: ИЛ, 1959.
7. *Fainberg A. H., Winstein S.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1597, 1602 (1957).
8. *Cram D. J., Rickborn B., Kingsbury C. A., Haberfield P.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3678 (1961).
9. *Parker A. J.*, Quart. Rev., **16**, 163 (1962); Chem. Rev., **69**, 1 (1969).
10. *Armstrong D. W., Godat M.*, J. Am. Chem. Soc., **101**, 2490 (1979).
11. *Regen S. L.*, J. Am. Chem. Soc., **97**, 5956 (1975).
12. *Демлоу Э. В., Демлоу С. С.* Межфазный катализ./Пер. с англ. — М.: Мир, 1987.
13. *Regen S. L.*, J. Org. Chem., **42**, 875 (1977).
14. *Jacobson S. F. et al.*, J. Am. Chem. Soc., **101**, 6938 (1979).
15. *Gilkerson W. R., Jackson M. D.*, J. Am. Chem. Soc., **104**, 1218 (1982).

КАТАЛИЗ ИОНАМИ ГИДРОКСОНИЯ И ГИДРОКСИДА

Кислотно-основной катализ первоначально определялся как катализ сильными кислотами или основаниями в водном растворе [1]. В настоящее время известно, что роль катализаторов в таких системах выполняют ионы гидроксония и гидроксида. К категории кислотно-основного катализа теперь относят также катализ кислотами и основаниями Бренстеда и Льюиса. В настоящей главе рассматриваются прежде всего реакции, катализируемые ионами гидроксония и гидроксида, т. е. специфический кислотно-основной катализ, или, как его сейчас принято называть, специфический катализ ионами гидроксония и гидроксида. В конце главы кратко обсуждается также катализ другими ионами лиония и лиоксида.

В водных растворах зависимость скорости химической реакции от величины рН (равной $-\log[\text{H}_3\text{O}^+]$) может иметь самый разнообразный вид, как это показано на рис. 4.1. Например, логарифм константы скорости может не зависеть от рН (кривая *a*, наклон равен 0) или изменяться прямо пропорционально логарифму концентрации ионов гидроксония (кривая *b*, наклон равен -1) или гидроксид-ионов (кривая *в*, наклон равен $+1$). Могут также наблюдаться зависимости, представляющие собой различные комбинации этих трех кривых. Типичным примером может служить кривая *и*, где по мере увеличения рН логарифм константы скорости вначале линейно зависит от логарифма концентрации ионов гидроксония, затем в некотором интервале зависимость от рН отсутствует, после чего наблюдается линейная зависимость от логарифма концентрации гидроксид-ионов. Кривой *и* соответствует следующее уравнение константы скорости:

$$\log k_{\text{набл}} = \log k_0 + \log k_{\text{H}}[\text{H}_3\text{O}^+] + \log k_{\text{OH}}[\text{OH}^-] \quad (4.1)$$

Входящая в это уравнение величина k_0 представляет собой константу скорости рН-независимой реакции, которую обычно называют самопроизвольной или, точнее, водной реакцией. Константы скорости k_{H} и k_{OH} относятся к реакциям, катализируемым ионами гидроксония и гидроксида соответственно. На скорость реакции может влиять также наличие прототроп-

ной группы (или групп) в молекуле одного из реагентов или в промежуточном соединении. Наклон зависимости $\log k$ от pH, обусловленной ионизацией прототропной группы, также может

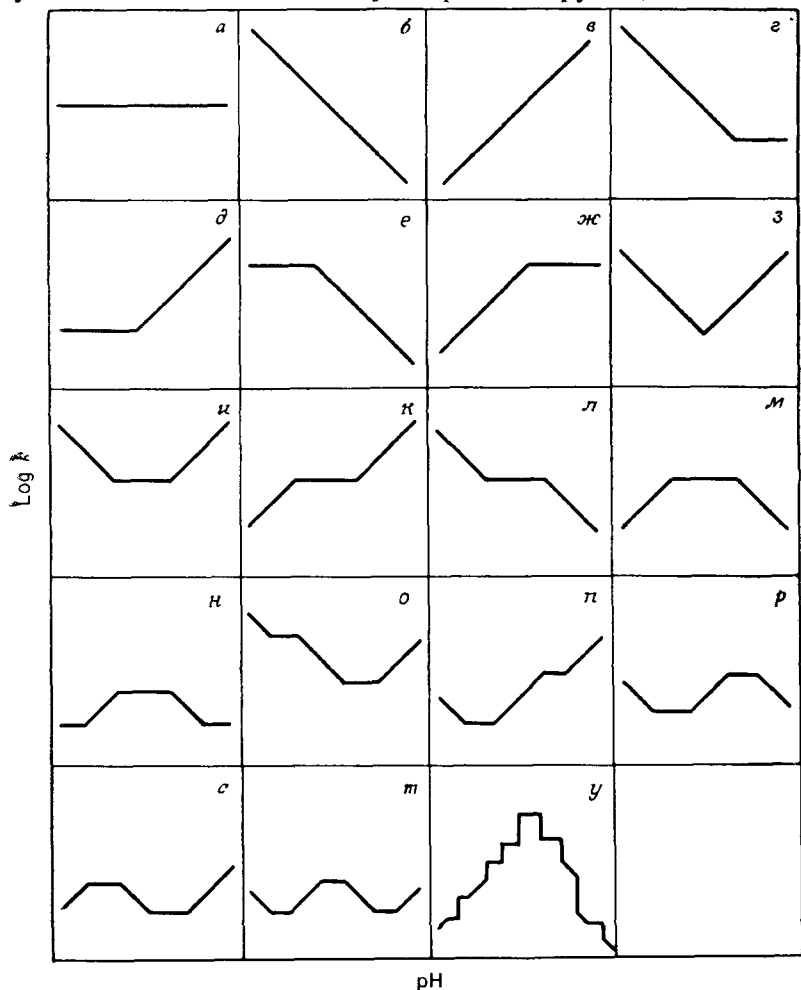


Рис. 4.1. Некоторые возможные профили зависимости $\log k$ от pH.

принимать значения $+1$, -1 и 0 , что значительно затрудняет интерпретацию pH-профилей. Эта проблема будет рассмотрена ниже. Следует подчеркнуть, однако, что объяснение зависимостей типа изображенной на рис. 4.1, у, не должно вызывать никаких затруднений: совершенно очевидно, что вид таких за-

висимостей обусловлен экспериментальными ошибками и лишен какого-либо смысла. К сожалению, рН-профили такого типа иногда попадают на страницы научных публикаций.

4.1. Функции кислотности и основности

Прежде чем переходить к обсуждению катализа ионами гидроксония и гидроксида, необходимо кратко остановиться на некоторых основных представлениях, касающихся кислотно-основного равновесия в растворе. В разбавленных водных растворах сильных кислот мерой протонирующей способности среды является концентрация ионов гидроксония. В случае концентрированных кислот, которые по существу уже нельзя считать водными растворителями, определить протонирующую способность среды не так просто. Проблема заключается в том, что кажущаяся кислотность среды меняется вследствие изменения коэффициентов активности.

Рассмотрим реакцию протонирования индикатора



Константа равновесия этой реакции выражается следующим образом:

$$K_{\text{HIn}^+} = \frac{a_{\text{H}^+} a_{\text{In}}}{a_{\text{HIn}^+}} = a_{\text{H}^+} \frac{C_{\text{In}}}{C_{\text{HIn}^+}} \frac{\gamma_{\text{In}}}{\gamma_{\text{HIn}^+}} \quad (4.3)$$

где a — активность, C — концентрация, γ — коэффициент активности. Величина pK_a для кислоты HIn выражается в виде

$$pK_a = -\log a_{\text{H}^+} + \log \frac{C_{\text{HIn}^+}}{C_{\text{In}}} + \log \frac{\gamma_{\text{HIn}^+}}{\gamma_{\text{In}}} \quad (4.4)$$

В разбавленном растворе $\lim_{c \rightarrow 0} (\gamma_{\text{HIn}^+}/\gamma_{\text{In}}) = 1$, так что $\lim_{c \rightarrow 0} \log (\gamma_{\text{HIn}^+}/\gamma_{\text{In}}) = 0$. В результате уравнение (4.4) принимает вид

$$pK_a = \text{pH} + \log \frac{C_{\text{HIn}^+}}{C_{\text{In}}} \quad (4.5)$$

Однако в концентрированном растворе кислоты коэффициенты активности необходимо учитывать.

Количественную шкалу для выражения силы кислот в растворах высокой концентрации можно получить на основании измерений их протонодонорной способности; эту величину можно определить, исходя из степени протонирования в таком растворе какого-либо индикатора, а именно из соотношения $C_{\text{HIn}^+}/C_{\text{In}}$. Ясно, что при сравнении различных кислот нельзя пользоваться индикаторами, которые в условиях эксперимента полностью протонированы, поскольку в этом случае отношение

$C_{\text{HIn}^+}/C_{\text{In}}$ измерить невозможно. С другой стороны, если бы удалось определить значения pK_a ряда индикаторов различной кислотности и соотнести их друг с другом, то это дало бы возможность сравнить протонодонорные свойства сильноокислой среды с каким-либо стандартным термодинамическим состоянием в водном растворе.

Рассмотрим, например, анилин, который в разбавленном водном растворе кислоты (когда γ приближается к 1) характеризуется значением $pK_a=2,80$. Если к раствору, содержащему этот индикатор (In) и второй, менее основной индикатор (In') (например, *n*-нитроанилин), добавить HCl в количестве, достаточном для протонирования In , но недостаточном для протонирования In' , то будет выполняться следующее соотношение:

$$pK_a - pK'_a = \log \frac{C_{\text{HIn}^+} C_{\text{In}'}}{C_{\text{In}} C_{\text{HIn}^{'+}}} + \log \frac{\gamma_{\text{HIn}^+} \gamma_{\text{In}'}}{\gamma_{\text{In}} \gamma_{\text{HIn}^{'+}}} \quad (4.6)$$

Это уравнение получили путем простого вычитания друг из друга соотношений для pK_a каждого из индикаторов, не делая каких-либо предположений о коэффициентах активности. Входящие в уравнение (4.6) концентрации можно измерить, а значение pK_a индикатора, являющегося более сильным основанием, известно; о величине же коэффициентов активности ничего сказать нельзя. Однако можно оценить величину отношения коэффициентов активности, стоящего в правой части уравнения (4.6). Дело в том, что, хотя отношения $\gamma_{\text{In}}/\gamma_{\text{HIn}^+}$ и $\gamma_{\text{In}'}/\gamma_{\text{HIn}^{'+}}$ меняются в зависимости от природы среды, характер этого изменения для двух индикаторов практически совпадает. Это означает, что величина $(\gamma_{\text{In}}/\gamma_{\text{HIn}^+}) \times (\gamma_{\text{HIn}^{'+}}/\gamma_{\text{In}'})$ близка к 1, а ее логарифм, следовательно, практически равен нулю. Было показано, что для данной пары индикаторов концентрационный член не зависит от природы кислоты. Таким образом, можно легко определить величину pK'_a , которая для рассмотренного случая равна 1,11. Разумеется, можно взять третий индикатор, являющийся еще более слабым основанием, и определить его pK_a относительно второго по основности индикатора In' . Таким образом, пользуясь различными индикаторами, можно построить шкалу кислотности. Возвратимся к уравнению (4.3), записав его в виде

$$a_{\text{H}^+} = K_{\text{HIn}^+} \frac{C_{\text{HIn}^+}}{C_{\text{In}}} \frac{\gamma_{\text{HIn}^+}}{\gamma_{\text{In}}} \quad (4.7)$$

Величину a_{H^+} рассчитать невозможно, поскольку неизвестно отношение $\gamma_{\text{HIn}^+}/\gamma_{\text{In}}$, которое почти не зависит от природы индикатора, а является скорее характеристикой среды. Однако, пользуясь только что описанным индикаторным подходом [2],

можно определить величину $a_{H^+} (\gamma_{In}/\gamma_{HIn^+})$, которую в дальнейшем мы будем обозначать h_0 . Параметр h_0 является мерой протонодонорной способности среды:

$$h_0 = \frac{a_{H^+} \gamma_{In}}{\gamma_{HIn^+}} = K_{HIn^+} \frac{C_{HIn^+}}{C_{In}} \quad (4.8)$$

Функцию кислотности h_0 удобнее выражать в виде логарифма:

$$H_0 = -\log h_0$$

По своей протонодонорной способности, мерой которой является величина H_0 , растворы сильных кислот одинаковой концентрации значительно отличаются друг от друга (рис. 4.2) [11].

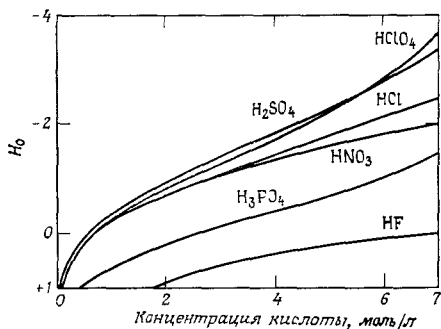


Рис. 4.2. Значение функции H_0 в растворах различных кислот. Из работы: Paul M. A., Long F. A., Chem. Rev., 57, 13 (1957).

Для описания соединений, кислотность которых нельзя охарактеризовать с помощью параметра H_0 , были предложены некоторые разновидности функции кислотности Гаммета. Одна из них соответствует случаю, когда для построения шкалы кислотности вместо нейтральных анилиновых оснований используются заряженные индикаторы или основания. Влияние кислот

на прототропные равновесия с участием карбониевых ионов настолько сильно отличается от наблюдаемого в случае гамметовского основания, что пришлось ввести новую функцию кислотности, обозначаемую H_R [3] или J_0 [4]. Величину H_R определяют аналогично H_0 :

$$H_R = pK_R + \log \frac{[ROH]}{[R^+]} \quad (4.9)$$

или

$$h_R = \frac{a_{H^+} \gamma_{ROH}}{a_{H_2O} \gamma_{R^+}}$$

Принципиальное различие между величинами h_R и h_0 заключается в том, что в выражение для первой из них входит активность воды.

По аналогии с функциями кислотности, применяемыми для описания сильноокислых растворов [5], были введены функции основности, которые используются для характеристики водных

растворов таких сильных оснований, как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидразин, этилендиамин и этаноламин. На основании изучения ряда слабокислотных органических индикаторов в растворах оснований была предложена функция основности H_- . Индикатор участвует в равновесии



По аналогии с функцией кислотности Гаммета функция основности H_- определяется следующим образом:

$$H_- = -\log \frac{a_{\text{H}_2\text{O}} \gamma_{\text{In}^-}}{a_{\text{OH}^-} \gamma_{\text{In}}} = -\log a_{\text{H}^+} \frac{\gamma_{\text{In}^-}}{\gamma_{\text{In}}} \quad (4.11)$$

В разбавленных растворах функция основности H_- совпадает с рН. Фактически это означает, что шкала рН может быть продолжена в щелочную область точно так же, как и в кислот-

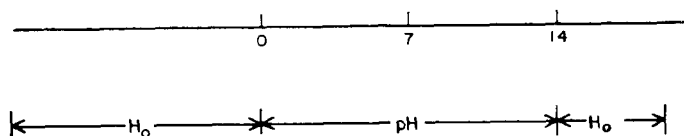


Рис. 4.3. Взаимосвязь функций H_0 и H_- с величиной рН.

ную (рис. 4.3). В водных растворах гидроксида тетраалкиламмония, а также в смесях сульфолан — вода, пиридин — вода и диметилсульфоксид — вода значение H_- может достигать 19. При данных концентрациях воды и гидроксид-ионов в смеси диметилсульфоксид — вода достигается более высокое значение H_- , чем в остальных системах.

Основания могут играть двоякую роль: во-первых, снимать протон с органической молекулы и, во-вторых, присоединяться к ней с образованием тетраэдрического промежуточного соединения. Для того чтобы отразить эту двойственность функций, удобно ввести две шкалы основности. С этой целью в дополнение к шкале H_- была введена функция основности J_- :

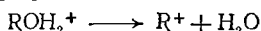
$$J_- = -\log \frac{\gamma_{\text{InOH}}}{\gamma_{\text{In}} a_{\text{OH}^-}} \quad (4.12)$$

Шкалы H_- и J_- построены с помощью индикаторов 2,4-динитроанилина и N,N-диметил-2,4,6-тринитроанилина соответственно [6].

4.2. Протон как катализатор

Протон способен оказывать сильнейшее возмущающее воздействие на электронную конфигурацию молекулы субстрата и тем самым ускорять протекание реакции. Механизм этого

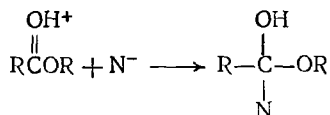
процесса может быть самым различным. Например, разрыв ковалентной связи происходит намного легче, если один из участвующих в ней атомов находится в протонированном состоянии; так, например, реакция



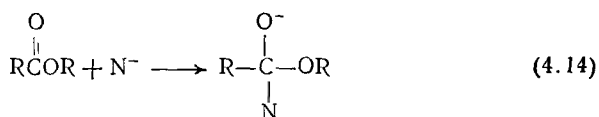
протекает быстрее, чем реакция



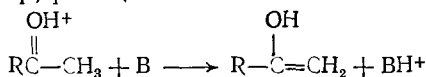
Другой пример — ускорение реакции присоединения нуклеофила по ненасыщенной связи за счет протонирования одного из атомов (обладающего более ярко выраженными основными свойствами), участвующих в ее образовании; так, например, реакция



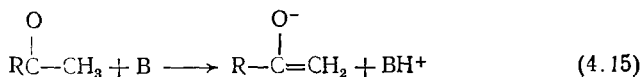
протекает быстрее, чем реакция



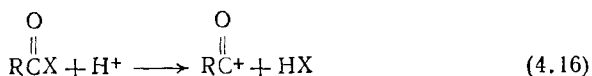
Наконец, отрыв протона от какого-либо атома в молекуле облегчается при протонировании другого атома той же молекулы; так, например, реакция



протекает быстрее, чем реакция

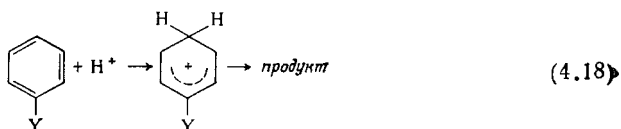
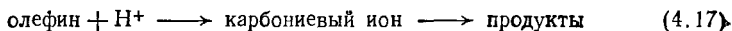


Помимо возмущающего действия на электронную конфигурацию роль протона может заключаться в стабилизации уходящей группы, что также обеспечивает ускорение реакции. Этот механизм катализа аналогичен представленному схемой (4.15) и описывается уравнением



Четкой границы между этими двумя механизмами катализа не существует. Различаются они с точки зрения первоначального протонирования молекулы субстрата; что же касается

переходных состояний, то в реакциях (4.15) и (4.16) они безусловно идентичны. Протон может выступать также в роли электрофила, способного взаимодействовать с π -электронной системой с образованием реакционноспособного соединения, подвергающегося затем дальнейшим превращениям. Примеры такого рода реакций иллюстрируются схемами (4.17) и (4.18):



где Y — любой электронодонорный заместитель.

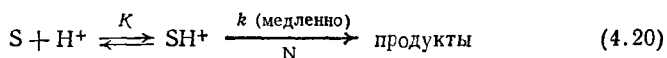
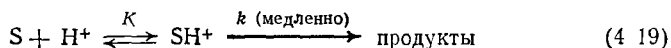
В соответствии со схемой (4.17) протекает огромное число различных реакций, в том числе реакции полимеризации и гидратации олефинов и алкилирования ароматических соединений. Из всех возможных путей дальнейшего превращения промежуточного карбониевого иона наиболее важное значение имеет гидридный перенос, который происходит в том случае, когда возможна стабилизация первоначально образовавшегося карбониевого иона. Например, в первичном карбониевом ионе алкана гидрид-ион может мигрировать с образованием вторичного или третичного карбониевого иона, который обладает более высокой стабильностью.

Таким образом, протон способен вступать в быструю реакцию почти с любой органической молекулой, открывая тем самым широчайшие возможности для осуществления электронных превращений и ускорения реакций.

Явление катализа протонами проще всего интерпретировать с точки зрения электростатических взаимодействий. Действительно, основным результатом введения протона в органическую молекулу является то, что она приобретает единичный положительный заряд, и, следовательно, должны проявляться обычные электростатические эффекты. Действие этих эффектов приводит к тому, что скорость реакции протонированной молекулы с отрицательно заряженным нуклеофилом значительно возрастает, а с положительно заряженным уменьшается. В случае если нуклеофил представляет собой полярную молекулу, имеют место ион-дипольные взаимодействия. Теория электростатических взаимодействий дает возможность количественно оценивать качественные эффекты, иллюстрируемые схемами (4.13) — (4.18). Помимо простых электростатических возмущений введение положительного заряда в π -электронную систему может приводить к значительной делокализации элект-

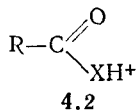
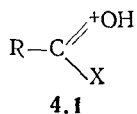
ронов, что также оказывает существенное влияние на реакционную способность.

Механизм катализа ионами гидроксония в общем случае включает равновесную стадию взаимодействия субстрата с ионом гидроксония и стадию последующего превращения протонированного субстрата. Скорость всего процесса лимитируется последней стадией. Существуют два варианта этого механизма, различающиеся тем, что в одном из них лимитирующая стадия протекает с участием нуклеофила (N):



Из уравнений (4.19) и (4.20) видно, что в роли промежуточного соединения в этих реакциях выступает протонированный субстрат. Все органические соединения можно считать основаниями, хотя сила этих оснований изменяется в очень широких пределах. Любое органическое соединение до некоторой степени обладает способностью присоединять протоны. Даже такое чрезвычайно слабое основание, как метан, в условиях масс-спектрометрического эксперимента может образовывать ионы CH_5^+ ; такие же ионы были обнаружены в растворах сильных кислот. Протонирование органических соединений изучено очень подробно; некоторые сведения о кислотно-основных свойствах важнейших классов органических соединений приведены в табл. 4.1.

Органическая молекула нередко способна присоединять протон по нескольким положениям. Строение протонированной формы в этом случае нельзя определить однозначно. Однако некоторое представление о локализации протона получить все же возможно. Например, в результате протонирования производного карбоновой кислоты могут образоваться соединения 4.1 или 4.2:



где X — группа, располагающая неподеленной электронной парой. Обычно при протонировании образуются в основном частицы типа 4.1. Так, было установлено, что влияние заместителей на величину pK_a *пара*-замещенных ацетофенонов носит точно такой же характер, как и в случае *пара*-замещенных бензойных кислот. Очевидно, что в случае ацетофенона ($X = CH_3$) протонирование приводит к соединению 4.1, поэтому такие же

Таблица 4.1. Основность типичных представителей важнейших классов органических соединений в водных растворах кислот^а

Функциональность	Соединение	pK_a ^б	Концентрация H_2SO_4 (%), необходимая для ионизации на 50%
Альдегид	Алифатические альдегиды	($\sim$ —8) ^в	($\sim$ 88)
	Бензальдегид	—7,1	81
Амид	Ацетамид	$\sim$ 0,0	6,5
	Бензамид	$\sim$ —2,0	34
Амин	Метиламин	10,6	
	Диметиламин	10,6	
	Триметиламин	9,8	
	Анилин	4,6	
Аминооксид	Триметиламинооксид	4,7	
Ароматический углеводород	Гексаметилбензол	г	90,5
Карбоновая кислота	Уксусная кислота	—6,1	74
	Бензойная кислота	—7,2	82
Сложный эфир карбоновых кислот	Этилacetат	($\sim$ —6,5) ^в	($\sim$ 77)
	Этилбензоат	—7,4	83
Простой эфир	Диэтиловый эфир	—3,6	52
	Тetraгидрофуран	—2,1	36
	Аниол	—6,5	77
Гидроксил	Метанол	—2	34
	Фенол	—6,7	78
Кетон	Ацетон	—7,2	82
	Ацетофенон	—6,2	74
Меркаптан	Метилмеркаптан	—6,8	78
Нитрогруппа	Нитрометан	—11,9	$\geq$ 100
	Нитробензол	—11,13	$\geq$ 100
Олефин	1,1-Дифенилэтилен	г	71
Фосфин	n-Бутилфосфин	0,0	6,5
	Диметилфосфин	3,9	—
	Триметилфосфин	8,7	—
Фосфиноксид	Триметилфосфиноксид	0	6,5
Сульфид	Диметилсульфид	—5,4	68
Сульфоксид	Диметилсульфоксид	0	6,5

^а Из работы: Arnett E. M., Prog. Phys. Org. Chem., 1, 324 (1963).

^б Величина pK_a соответствует термодинамической константе равновесия только в случае слабых оснований, для которых строго выполняется постулат о коэффициентах активности. Поэтому приводимые здесь значения в большинстве случаев имеют лишь смысл величины H_0 , необходимой для ионизации основания наполовину.

^в Экспериментальные данные для этих соединений отсутствуют. Значения, приведенные в таблице, получены оценочным путем на основании данных для аналогичных соединений с известной основностью.

^г Для описания процесса протонирования этих соединений следует, по видимому, вместо H_0 использовать функцию H_R . В связи с этим значения pK_a , определенные по шкале pH — H_0 , в таблице не приводятся.

частицы должны получаться и при протонировании бензойной кислоты ($X=OH$).

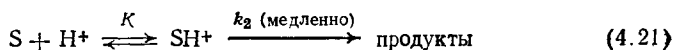
Другой пример — амиды в кислой среде, для которых методом ЯМР-спектроскопии было показано, что в результате протонирования в основном образуется форма 4.1 ($X=NR_2$).

Следует, однако, отметить, что более высокой реакционной способностью обладают обычно не те частицы, которые доминируют в растворе (как, например, частицы типа 4.1), а те, которые присутствуют в меньшей концентрации.

4.3. Влияние кислотности среды на скорость реакций, катализируемых ионами гидроксония

Влияние кислотности среды на скорость реакций, катализируемых кислотами, следует рассматривать с точки зрения того воздействия, которое она оказывает на процесс протонирования органических соединений, обсуждавшийся выше. Для описания закономерности реакций, катализируемых ионами гидроксония и протекающих в сильноокислых средах, было предложено два подхода, в основе которых лежат общие уравнения (4.19) и (4.20).

Рассмотрим реакцию, протекающую по схеме, аналогичной уравнению (4.19):



Используя соотношение Бренстеда для описания влияния природы растворителя на скорость лимитирующей стадии реакции (4.21) (и вставая тем самым на позиции теории переходного состояния), получим

$$\text{скорость} = k_2 [SH^+] \frac{\gamma_{SH^+}}{\gamma^\ddagger} \quad (4.22)$$

где $\gamma^\ddagger$ — коэффициент активности переходного состояния. Предполагая, что равновесие, приводящее к образованию SH^+ , устанавливается быстро, и используя уравнение (4.23), получим соотношение (4.24):

$$K = \frac{[H^+][S] \gamma_{H^+} \gamma_S}{[SH^+] \gamma_{SH^+}} \quad \text{или} \quad [SH^+] = \frac{1}{K} [H^+][S] \frac{\gamma_{H^+} \gamma_S}{\gamma_{SH^+}} \quad (4.23)$$

$$\text{скорость} = \frac{k_2}{K} [S] a_{H^+} \frac{\gamma_S}{\gamma^\ddagger} \quad (4.24)$$

Если принять, что отношение коэффициентов активности $\gamma_S/\gamma^\ddagger$ равно отношению коэффициентов активности $\gamma_{In}/\gamma_{HIn}^+$, входящему в функцию кислотности Гаммета, то уравнение (4.24)

можно привести к виду

$$\text{скорость} = \frac{k_2}{K} [S] h_0 \quad (4.25)$$

Поскольку реакция характеризуется первым порядком по субстрату, можно записать

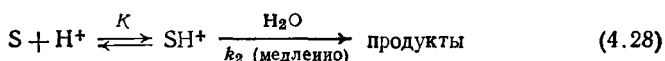
$$k_{\text{набл}} = \frac{k_2}{K} h_0 \quad (4.26)$$

Уравнение (4.26) можно представить в более привычной логарифмической форме

$$\log k_{\text{набл}} = -H_0 + \text{const} \quad (4.27)$$

откуда следует, что если реакция протекает в соответствии со схемой (4.21), то $\log k_{\text{набл}}$ должен линейно зависеть от H_0 с тангенсом угла наклона, равным $-1,0$.

Анализ схемы (4.28), которой соответствует выражение скорости (4.29), приводит к совершенно иной зависимости скорости от кислотности среды:



Применяя соотношение Бренстеда для лимитирующей стадии схемы (4.28), получим

$$\text{скорость} = k_2 [SH^+] [H_2O] \frac{\gamma_{SH^+} \gamma_{H_2O}}{\gamma^\ddagger} \quad (4.29)$$

Если равновесие между S и SH^+ устанавливается быстро, то

$$\text{скорость} = \frac{k_2}{K} [S] [H_3O^+] \frac{\gamma_S \gamma_{H_3O^+}}{\gamma^\ddagger} \quad (4.30)$$

Переходное состояние (наивысшее по свободной энергии на пути реакции) в определенном смысле эквивалентно частицам S и H_3O^+ , поскольку образуется при взаимодействии последних. Исходные вещества и переходное состояние имеют одинаковый заряд, поэтому можно предположить, что входящее в уравнение (4.30) отношение коэффициентов активности равно единице. В этом случае скорость реакции прямо пропорциональна концентрации ионов гидроксония:

$$\text{скорость} = \frac{k_2}{K} [S] [H_3O^+] \quad (4.31)$$

а логарифм наблюдаемой константы скорости линейно зависит от логарифма концентрации ионов гидроксония с тангенсом угла наклона $+1,0$:

$$\log k_{\text{набл}} = \log [H_3O^+] + \text{const} \quad (4.32)$$

Таблица 4.2. Некоторые катализируемые кислотой реакции^a, протекающие по механизму А-1

Гидролиз *трет*-бутилацетата
 Гидролиз метилмезитоата
 Гидролиз алкоксиметилowych сложных эфиров
 Лактонизация γ -оксисамляной кислоты
 Гидролиз β -пропиолактона
 Этерификация спиртов серной кислотой
 Гидролиз сахарозы
 Деполимеризация паральдегидов
 Гидролиз третичных простых эфиров
 Гидролиз эпоксидов
 Гидролиз уксусного ангидрида
 Гидролиз ацеталей, кеталей и глюкозидов
 Дегидратация третичных спиртов
 Гидролиз ангидридов карбоновых кислот
 Пинаколиновая перегруппировка
 Гидролиз бензилфторида
 Бекмановская перегруппировка оксимов ацетофенона
 Декарбонилирование муравьиной кислоты
 Декарбоксилирование мезитиновой кислоты
 Гидролиз диизопропилфторфосфата
 Гидролиз этилвинилового эфира
 Внутримолекулярная миграция при гидроксильровании **ароматических соединений**
 Гидролиз неопентилфосфата
 Гидролиз диокси- и метоксibenзолов

^a По данным работы [10].

Многие реакции, катализируемые кислотами, описываются уравнением (4.27) (табл. 4.2), тогда как в ряде других случаев выполняется уравнение (4.32) (табл. 4.3). Механизмы реакций (4.21) и (4.28) обозначены А-1 и А-2 соответственно. Цифры, входящие в эти обозначения, указывают на кинетический порядок этих реакций, определяемый без учета ионов гидроксония [10].

Таблица 4.3. Некоторые катализируемые кислотой реакции^a, протекающие по механизму А-2

Гидролиз диметилового эфира
 Гидролиз этиленимина
 Гидролиз карбоксамидов
 Гидролиз сложных эфиров
цис-транс-Изомеризация бензилиденацетофенона
 Гидролиз пиррофосфорной кислоты
 Гидролиз триметилуксусного ангидрида
 Гидролиз арилфосфата
 Гидролиз арилфосфинатов
 Гидратация карбонильной группы
 Гидратация алкенов

^a По данным работы [10].

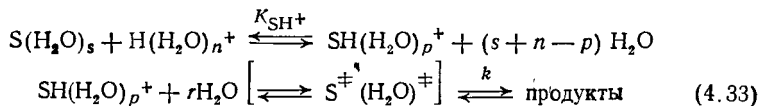
Уравнения (4.27) и (4.32) широко применяются в качестве критерия при определении механизмов реакций, катализируемых кислотами. Использование этого критерия, однако, сопряжено с определенными затруднениями. Дело в том, что, к сожалению, лишь немногие реакции можно с уверенностью отнести к одной из двух вышеупомянутых категорий. Даже в тех случаях, когда такое отнесение можно провести достаточно надежно, тангенс угла наклона соответствующей зависимости редко бывает равен точно 1,0.

Можно указать две причины, объясняющие отклонения от уравнений (4.27) и (4.32):

1. Коэффициенты активности лишь весьма ограниченного числа субстратов удовлетворяют сформулированным выше требованиям, т. е. многие субстраты не являются основаниями Гаммета.
2. Зависимость скорости реакций от активности воды не всегда правильно описывается уравнениями (4.27) или (4.32).

Существует эмпирический метод, позволяющий различить механизмы (4.27) и (4.32) и одновременно получить дополнительную информацию о механизме реакции [8]. Этот метод основан на том экспериментальном факте, что зависимость $(\log k + H_0)$ от $\log a_{\text{H}_2\text{O}}$ является линейной. Наклон этой линейной зависимости обозначают символом ω . Анализ зависимости $(\log k + H_0)$ от $\log a_{\text{H}_2\text{O}}$ позволяет установить взаимосвязь степени отклонения наклона графика зависимости $\log k$ от $-H_0$ от идеального значения, равного 1,0, с величиной $\log a_{\text{H}_2\text{O}}$. Экспериментальным путем установлено, что это отклонение часто является линейной функцией $\log a_{\text{H}_2\text{O}}$. Если наклон прямой в координатах $\log k + H_0$ больше единицы, величина ω отрицательна, а если меньше единицы, ω принимает положительное значение. Величина ω служит чувствительным индикатором отклонения наклона зависимости $\log k$ от $-H_0$ от идеального значения и несет информацию о механизме реакции. Если ω отрицательна, реакция протекает без участия воды; если $\omega = 0$, то вода участвует в реакции в качестве переносчика протона; если ω положительна, вода выступает в роли нуклеофила.

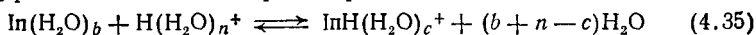
Детальный анализ влияния кислотности на скорость реакций, катализируемых кислотами, учитывает воздействие этого фактора как на равновесие протонирования, так и на скорость реакции превращения субстрата [9]. Рассмотрим общий кислотный катализ реакции с участием гидратированного субстрата:



Используя теорию переходного состояния и предположение о быстром предравновесном протонировании субстрата, можно получить следующее выражение для скорости реакции, катализируемой кислотой:

$$\frac{k}{K_{SH^+}} [S(H_2O)_s] \frac{\gamma_{S(H_2O)_s}}{\gamma_{(H_2O)^\ddagger}} a_{H(H_2O)_n} + a_H^{r-(s+n-p)} = k_{набл} [S]_{ст} \quad (4.34)$$

Общее уравнение индикаторного равновесия имеет вид



Отсюда можно получить общее выражение для функции кислотности в водном растворе:

$$h = \frac{a_{H(H_2O)_n}}{a_{H_2O}^{(b+n-c)}} \frac{\gamma_{In(H_2O)_b}}{\gamma_{InH(H_2O)_c}} \quad (4.36)$$

Подставляя в уравнение (4.34) активность ионов гидроксония, найденную из уравнения (4.36), получим

$$\text{скорость} = \frac{k}{K_{SH^+}} [S_{\text{водн}}] \frac{\gamma_{S_{\text{водн}}} \gamma_{InH^+_{\text{водн}}}}{\gamma_{(H_2O)^\ddagger} \gamma_{In_{\text{водн}}}} h \cdot a_{H_2O}^{r+(b-c)-(s-p)} \quad (4.37)$$

где индекс «водн» обозначает полностью гидратированные частицы. Если субстрат и индикатор являются родственными органическими соединениями, то значение $\gamma_{S_{\text{водн}}}$ и $\gamma_{In_{\text{водн}}}$ относятся к одному и тому же веществу и потему в дроби сокращаются. Сократятся также величины $\gamma_{(H_2O)^\ddagger}$ и $\gamma_{InH^+_{\text{водн}}}$, которые определяются в основном членами, соответствующими электростатическим взаимодействиям и объемному расширению. Кроме того, $(b-c) - (s-p) = 0$, поскольку оба слагаемых относятся к одному и тому же процессу. Наконец, $h = h_{амнд}$, где $h_{амнд}$ — функция кислотности Гаммета для соединений класса амидов. Таким образом, реакция гидролиза амидов в сильнокислых растворах описывается уравнением

$$\text{скорость} = \frac{k}{K_{SH^+}} [S_{\text{водн}}] h_{амнд} (a_{H_2O})^r \quad (4.38)$$

Для слабоосновных амидов или растворов, в которых амид слабо протонирован, $[S_{\text{водн}}] = [S_{\text{водн}}]_{ст}$, где индекс «ст» обозначает стехиометрическую концентрацию. В этом случае зависимость скорости реакции от кислотности описывается простым уравнением

$$k_{набл} = \frac{k}{K_{SH^+}} h_{амнд} (a_{H_2O})^r \quad (4.39)$$

или

$$\log k_{набл} + H_A = r \log a_{H_2O} + \text{const} \quad (4.40)$$

Уравнение (4.39) по форме совпадает с уравнением (4.26). Различие состоит в том, что входящая в первое из них функция кислотности соответствует именно данному субстрату. Величина r непосредственно связана с числом молекул воды, необходимых для того, чтобы перевести протонированный субстрат в переходное состояние. В случае катализируемого кислотой гидролиза бензамида и *n*-нитробензамида зависимость, описываемая уравнением (4.40), является линейной. Значение r составляет для этих субстратов соответственно 2,6 и 2,7. Это означает, что в переходном состоянии реакции кислотного гидролиза бензамидов участвуют по крайней мере три молекулы воды. Одна из них выполняет роль нуклеофила, а две другие участвуют в переносе протона или в сольватации.

В рамках анализа кинетики реакций, катализируемых протонами, удастся удовлетворительно описать процессы рассмотренных выше типов, но, к сожалению, этот анализ не носит универсального характера.

4.4. Механизмы некоторых реакций, катализируемых ионами гидроксония

Многие органические реакции катализируются ионами гидроксония. Один из возможных подходов к классификации таких реакций предусматривает разграничение всех реакций на две категории в зависимости от того, участвует или не участвует вода в лимитирующей стадии процесса. Соответствующим механизмам приписаны обозначения А-2 [уравнение (4.32)] и А-1 [уравнение (4.27)].

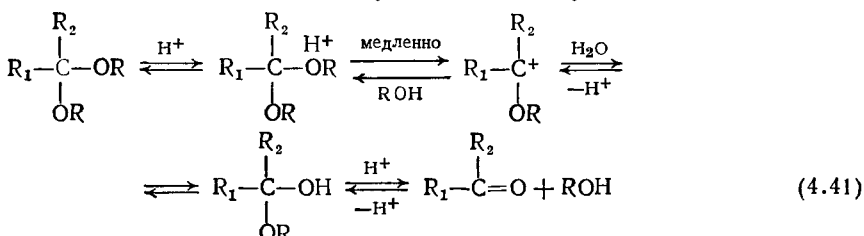
Как уже упоминалось, существует также другая классификация, которая учитывает не только участие воды в лимитирующей стадии, но также (в случае, если такое участие имеет место) и функцию, которую она выполняет, — нуклеофила или переносчика протонов. Третья классификация основана на количестве ионов гидроксония, участвующих в формировании неустойчивого промежуточного соединения. Как и следовало ожидать, эти классификации перекрываются между собой.

Примеры катализируемых кислотой реакций, подчиняющихся уравнению (4.27) (реакции типа А-1), приведены в табл. 4.2. Для всех этих реакций наблюдается линейная зависимость $\log k$ от $-H_0$, однако лишь в немногих случаях ее наклон равен теоретическому значению (1,00). Что касается величины ω , то для всех реакций в табл. 4.2 ее значения лежат в интервале от $-2,5$ до 0 , и, следовательно, вода не участвует в лимитирующей стадии.

Из всех реакций, представленных в табл. 4.2, наиболее изученной является, по-видимому, реакция гидролиза ацеталей, которая характеризуется следующими особенностями [11, 12]:

1. При очень низкой кислотности скорость реакции пропорциональна концентрации ионов гидроксония.
2. При высокой кислотности скорость реакции пропорциональна h_0 .
3. Величина ω близка к нулю.
4. Энтропия активации близка к нулю.
5. Скорость реакции не зависит от стерических факторов.
6. Скорость исчезновения метоксильных протонов метилкетала равна скорости появления гидроксильных протонов метанола, образующегося из метилкетала.

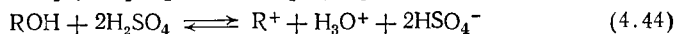
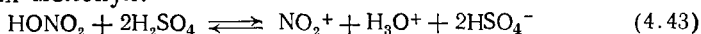
Эти наблюдения согласуются со следующим механизмом:



Скорость некоторых катализируемых кислотой реакций зависит от кислотности в степени, превышающей единицу. Классическим примером реакции с участием нескольких протонов является нитрование нитробензола:



Скорость этой реакции, протекающей в 80—90%-ной H_2SO_4 , пропорциональна H_R , а не какой-либо другой из обсуждавшихся выше величин, характеризующих кислотность среды [13]. Этот факт можно объяснить, если предположить образование иона нитрония, протекающее в соответствии со схемой (4.43) с участием двух протонов. Реакция (4.43) полностью аналогична равновесному процессу, используемому при определении функции H_R [уравнение (4.9)]. Наличие зависимости скорости от H_R означает, что скорость сильно зависит от стехиометрической концентрации кислоты, причем в наибольшей степени эта зависимость проявляется в реакциях с участием органических молекул:



Многие катализируемые кислотой реакции протекают в соответствии со схемой (4.28), которая описывается уравнением (4.32). Механизм (4.28) получил обозначение А-2. Примеры реакций такого типа приведены в табл. 4.3. Эти реакции обычно характеризуются следующими особенностями:

1. Скорость реакции пропорциональна концентрации ионов гидроксония, вплоть до весьма высоких значений кислотности.
2. Скорость реакции с участием протонированного субстрата может зависеть от активности воды.
3. Величина ω имеет положительное значение.
4. Энтропия активации отрицательна и, как правило, велика.
5. Объем активации положителен.
6. Скорость реакции возрастает при добавлении нуклеофилов и оснований.

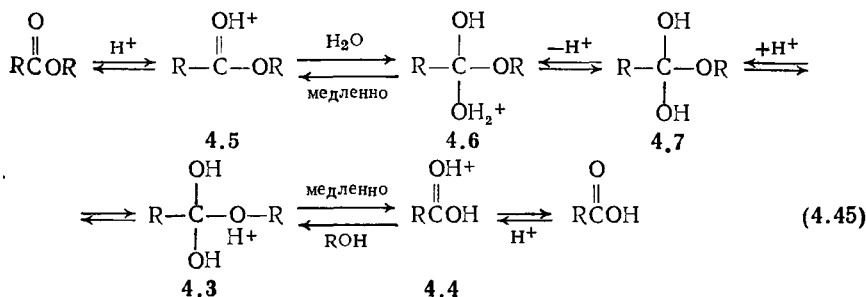
Помимо перечисленных выше особенностей, которые свойственны всем реакциям, протекающим по механизму А-2, эти реакции могут проявлять и другие характерные черты.

В табл. 4.3 не включены те реакции, которые формально протекают по механизму А-2 [уравнение (4.32)], однако, судя по их химизму, величине ω и другим критериям, вода участвует в них в роли переносчика протона. Поэтому их правильнее рассматривать как примеры общего кислотного катализа, который обсуждается в гл. 5.

Разберем механизм А-2 на примере реакции гидролиза сложных эфиров. Как и другие катализируемые кислотой реакции, гидролиз сложных эфиров является довольно сложным процессом. Для его описания необходимо расширить схему (4.28) так, чтобы она включала образование пяти промежуточных соединений (рис. 4.4):



Рис. 4.4. Изменение стандартной свободной энергии по координате реакции для катализируемого кислотой гидролиза сложного эфира. Из работы: Bender M. L., Chem. Rev., 60, 68 (1960).



В основе этого механизма лежат следующие экспериментальные факты:

1. Скорость реакции прямо пропорциональна концентрации ионов гидроксония.

2. Путем спектрофотометрических наблюдений зафиксировано образование протонированных сложных эфиров и кислот.
3. Имеет место разрыв связи между углеродом и кислородом ацильной группы.
4. На скорость реакции влияют структурные изменения как в алкильной, так и в ацильной части молекулы.
5. Гидролиз сопровождается обменом карбонильного атома кислорода [22].

Существование промежуточных соединений 4.4 и 4.5 вытекает из пп. 1 и 2, поскольку участие в реакции одного протона подтверждается данными кинетического анализа, а протонированные сложный эфир и кислоту можно обнаружить спектрофотометрически. Расщепление сложного эфира может в прин-

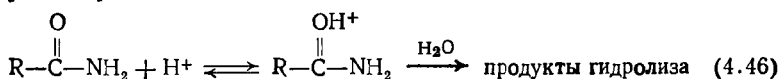
ципе происходить либо по связи ацил—кислород $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC} - \text{OR}' \\ | \end{array}$,

либо по связи алкил-кислород $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCO} - \text{R}' \\ | \end{array}$. При изучении гид-

ролиза сложных эфиров, меченных изотопами кислорода, было установлено, что разрыв осуществляется по связи ацил-кислород. В сочетании с тем фактом, что в ходе гидролиза изотопномеченный атом кислорода карбонильной группы обменивается с молекулами воды (см. выше п. 5), это наблюдение позволяет предположить существование промежуточных соединений 4.3, 4.6 и 4.7. Наличие такого обмена свидетельствует о том, что реакция протекает не путем непосредственного замещения при карбонильном атоме углерода, а через дополнительные промежуточные соединения, поскольку обмен возможен только в последнем случае (такой механизм согласуется с п. 3 и является обязательным следствием п. 5). Существование промежуточного соединения 4.7 обусловлено симметричным характером реакции изотопного обмена и подтверждается тем фактом, что обмен происходит в равной степени как при кислотном катализе, так и при катализе основаниями [22].

Одна из реакций, приведенных в табл. 4.3, а именно гидролиз бензамида, заслуживает более подробного рассмотрения. В разбавленной кислоте скорость этой реакции пропорциональна концентрации ионов гидроксония, однако, если кислотность среды несколько выше значения pK_a бензамида, константа скорости проходит через максимум, как это показано на рис. 4.5.

Эти результаты можно объяснить образованием промежуточного протонированного амида:



При концентрации кислоты ниже той, которая соответствует максимуму константы скорости, увеличение концентрации кислоты приводит к возрастанию концентрации промежуточного

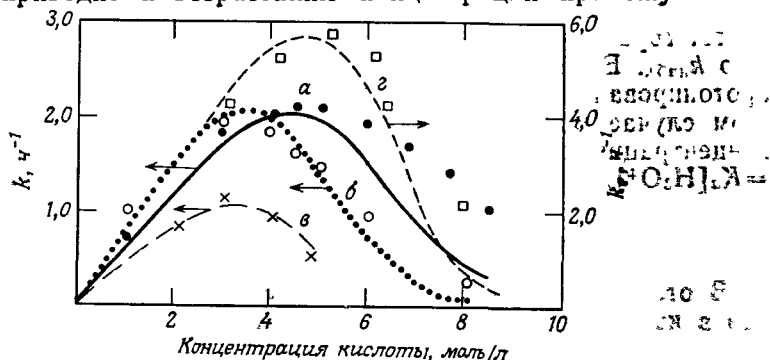


Рис. 4.5. Влияние кислотности среды на скорость гидролиза бензамида в соляной (а) и серной (б) кислотах, *p*-метоксибензамида (в) и *p*-нитробензамида (г) в серной кислоте. Представленные на рисунке кривые являются теоретическими, а точки получены экспериментальным путем. Из работы: Edward J. T., Meacock S. C. R., J. Chem. Soc., 1957, 2000.

протонированного соединения. Дальнейший рост концентрации кислоты (в области правее максимума скорости) приводит прежде всего к снижению концентрации, или активности, воды. Это предположение позволяет качественно объяснить характер изменения скорости реакции в зависимости от концентрации кислоты [14]. Наблюдаемая константа скорости $k_{\text{набл}}$ связана с константой скорости второго порядка k_2 соотношением

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_2 K [\text{H}_3\text{O}^+]}{K + h_0} \quad (4.47)$$

где K — константа равновесия протонирования амида, а h_0 — функция кислотности Гаммета*. В случае очень слабых оснований или при низкой кислотности $K \gg h_0$, и уравнение (4.47) упрощается:

$$k_{\text{набл}} = k_2 [\text{H}_3\text{O}^+] \quad (4.48)$$

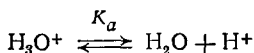
Уравнение (4.48) предсказывает линейную зависимость наблю-

* Строго говоря, с учетом вышеизложенного здесь следует использовать другую функцию, а именно $h_{\text{амид}}$.

даемой константы скорости первого порядка от концентрации ионов гидроксония, которая действительно имеет место для разбавленных растворов кислот. Если, однако, $K \ll h_0$, то уравнение (4.47) принимает вид

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_2 K [\text{H}_3\text{O}^+]}{h_0} \quad (4.49)$$

В области концентраций минеральной кислоты выше примерно 2 моль/л с увеличением концентрации кислоты величина h_0 растет гораздо быстрее, чем $[\text{H}_3\text{O}^+]$, что приводит к уменьшению $k_{\text{набл}}$. Если $K \ll h_0$, то амид почти полностью находится в протонированном состоянии. Снижение скорости гидролиза в этом случае можно рассматривать как следствие уменьшения концентрации доступной для реакции воды, поскольку $[\text{H}_2\text{O}] = K_a [\text{H}_3\text{O}^+] / h_0$, где K_a — константа равновесия реакции



В отличие от гидролиза амидов скорость гидролиза нитрилов в концентрированных растворах кислот не проходит через максимум. Поэтому реакцию гидролиза нитрила при проведении ее в сильнокислой среде в принципе можно остановить на стадии образования амида и выделить последний в чистом виде. Если же реакцию проводят в разбавленной кислоте, то нитрил гидролизуеться до карбоновой кислоты, поскольку в этих условиях скорость гидролиза амида выше, чем нитрила.

Скорость реакции гидролиза этилацетата в концентрированной серной кислоте с ростом кислотности сначала быстро падает, а затем вновь начинает возрастать. Наблюдаемое уменьшение скорости можно объяснить снижением активности воды, как это имеет место в разобранный выше случае гидролиза амидов. Последующее увеличение скорости можно объяснить только тем, что в очень концентрированной серной кислоте происходит смена механизма А-2 на А-1. Зависимость скорости гидролиза протонированного этилацетата от активности воды согласуется с такой интерпретацией.

Смена механизма наблюдается также во многих других катализируемых кислотами реакциях. Например, в разбавленной кислоте гидролиз метилмезитоата и метилбензоата описывается уравнением (4.32) (механизм А-2). Однако в умеренно кислых растворах гидролиз первого из этих соединений начинает протекать по механизму А-1 [уравнение (4.27)], о чем свидетельствуют такие факты, как зависимость скорости от H_0 , отсутствие кислородного обмена, значение параметра Гаммета ($\rho = -3,7$) и более высокая скорость гидролиза, чем в случае пространственно незатрудненного метилбензоата.

Смена механизма катализируемого кислотой гидролиза сложных эфиров, наблюдается также в реакциях гидролиза метил- и этилбензоата в 99,9%-ной серной кислоте. Влияние структуры субстрата на константу скорости гидролиза иллюстрируется рис. 4.6. Для метилбензоатов параметр Гаммета $\rho = -3,7$; механизм реакции, вероятно, включает расщепление связи ацил-кислород с образованием промежуточного иона ацилия [схема (4.50)]. Зависимость для этилбензоатов имеет аналогичный характер в интервале значений параметра Гаммета ρ от $-0,3$ до $0,7$, однако при $\rho > 0,7$ наклон прямой резко меняется, и его значение соответствует реакции с участием субстратов, имеющих электроноакцепторные заместители (рис. 4.6). Поскольку этот излом наблюдается для этиловых эфиров и отсутствует в случае метиловых эфиров, разумно предположить, что в области левее излома гидролиза этилбензоатов протекает через промежуточный ион ацилия, а в области правее излома — через расщепление связи алкил—кислород.

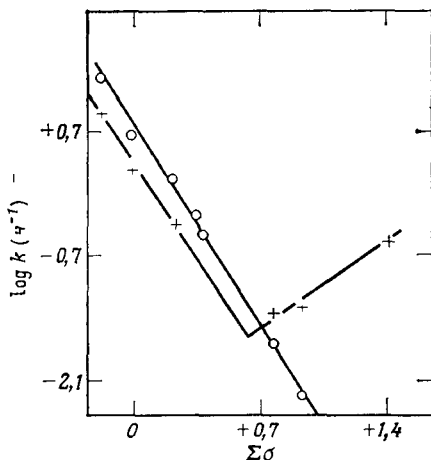
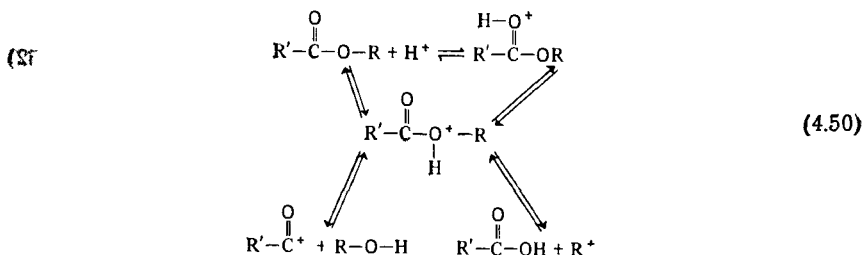


Рис. 4.6. Гидролиз метил- и этилбензоатов в 99,9%-ной серной кислоте: О метилбензоаты; + этилбензоаты. Из работы Kershaw D. N., Leisten J. A., Proc Chem. Soc., 1960, 84.



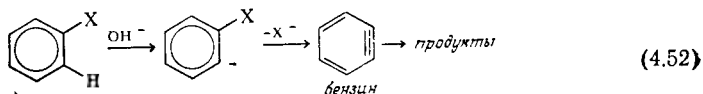
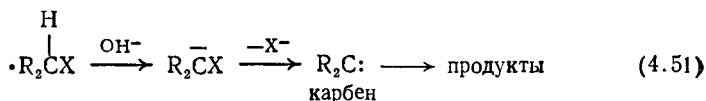
Эта реакция катализируется первичными и вторичными аминами, но не чувствительна к третичным аминам; следовательно, ускорение здесь не является следствием специфического основного катализа. Наблюдаемое ускорение нельзя объяснить также с позиций общего основного катализа, поскольку в противном случае реакция катализировалась бы любыми ос-

нованиями. Следовательно, эффект ускорения реакции в присутствии первичных и вторичных аминов относится к разряду специфических. Как будет показано в гл. 7, этот эффект можно объяснить образованием имина (основания Шиффа) при взаимодействии диацетонового спирта с этими аминами.

4.5. Гидроксид-ион как катализатор

Хотя для гидроксид-иона не характерна присущая протону высокая плотность заряда, его роль в катализе трудно переоценить. Функция гидроксид-иона обычно состоит в обратимом отрыве протона от субстрата, который, как правило, представляет собой органическую молекулу. Кроме того, гидроксид-ион может присоединяться к молекуле субстрата с образованием неустойчивого промежуточного соединения, распадающегося затем с выделением продуктов реакции [схема (4.59)]. В отличие от катализа ионами гидроксония ускорение под действием гидроксид-ионов часто не является истинным катализом, поскольку последние обычно не регенерируются.

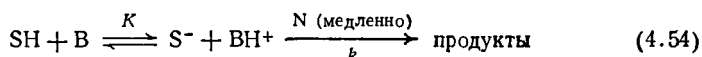
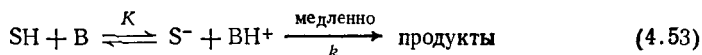
Во многих реакциях с участием гидроксид-ионов наблюдается образование карбанионов, которые затем могут либо непосредственно переходить в продукты реакции, либо превращаться в другие реакционноспособные промежуточные соединения — карбены [схема (4.51)] или бензины [схема (4.52)], из которых затем уже образуются продукты.



Как и в катализе кислотами, существуют два типа катализа основаниями: 1) специфический катализ гидроксид(лиоксид)-ионами и 2) общесредний катализ. Природа соединения, выступающего в роли источника гидроксид(лиоксид)-ионов, не имеет значения только в случае специфического катализа.

Ниже приводятся некоторые кинетические схемы, описывающие процесс специфического основного катализа. Согласно одной из них, на первой стадии реакции осуществляется отрыв протона от молекулы субстрата под действием основания с последующим образованием продуктов реакции в результате превращения аниона субстрата или возникающих из него дополнитель-

ных промежуточных соединений. В реакции может принимать участие также дополнительный нуклеофильный агент.



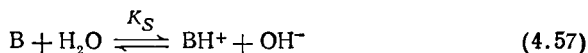
Кинетическое уравнение реакции (4.53) имеет вид

$$\text{скорость} = k[\text{S}^-] \quad (4.55)$$

Предполагая, что стадия депротонирования субстрата протекает быстро и является равновесной, уравнение (4.55) можно преобразовать к виду

$$\text{скорость} = \frac{kK[\text{SH}][\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \quad (4.56)$$

Отношение $[\text{B}]/[\text{BH}^+]$ связано с концентрацией гидроксид-ионов через константу равновесия процесса



Таким образом, выражение скорости реакции (4.53) принимает вид

$$\text{скорость} = \frac{kK}{K_S} [\text{SH}][\text{OH}^-] \quad (4.58)$$

Уравнение скорости реакции (4.54) отличается от уравнения (4.58) только тем, что в него входит концентрация нуклеофила N.

Помимо механизма с отрывом протона от молекулы субстрата специфический основной катализ может осуществляться также путем присоединения гидроксид-иона к субстрату (см. гл. 7):

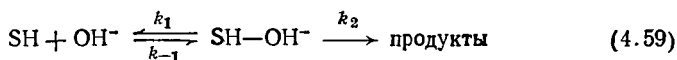


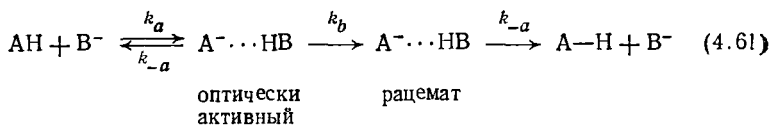
Схема (4.59) описывается уравнением

$$\text{скорость} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [\text{SH}][\text{OH}^-] \quad (4.60)$$

В обоих случаях, описываемых уравнениями (4.58) и (4.60), наблюдаемая скорость пропорциональна концентрации гидроксид-ионов, образующихся из растворителя. Другие присутствующие в реакционной среде основания не оказывают влияния на экспериментально определяемые скорости. Такая ситуация точно соответствует определению специфического катализа.

В отличие от катализируемых кислотами реакций, для которых имеется большое число корреляций между кислотностью среды и скоростью процесса, в случае реакций, катализируемых основаниями, корреляций между скоростью и основностью существует немного. Одна из таких корреляций описывает скорость рацемизации (+)-2-метил-3-фенилпропионитрила в смесях диметилсульфоксид—метанол, содержащих метоксид-ионы [15]. Ускорение этой реакции при переходе от диметилсульфоксида к метанолу в качестве реакционной среды возрастает в 10^9 раз (см. рис. 3.6). Функция основности H_- была определена во всем диапазоне составов смесей метанол—диметилсульфоксид. Была обнаружена хорошая линейная корреляция между логарифмом константы скорости рацемизации и величиной H_- с тангенсом угла наклона 0,87. Линейность сохраняется при изменении константы скорости в 10^6 раз.

Эту реакцию можно описать таким механизмом:



Константа скорости при этом механизме имеет вид

$$k_{\text{набл}} = k_a \frac{k_b}{k_{-a} + k_b} \quad (4.62)$$

Если $k_{-a} \gg k_b$, то на первой стадии образуется асимметрично сольватированный карбанион, который на второй (лимитирующей) стадии подвергается рацемизации. В этом случае уравнение (4.62) принимает вид

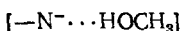
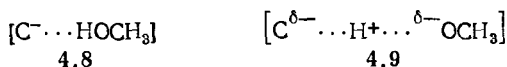
$$k_{\text{набл}} = \frac{k_a}{k_{-a}} k_b \quad (4.63)$$

Если же $k_b \gg k_{-a}$, то карбанион образуется в результате медленного переноса протона, приводящего непосредственно к рацемическому продукту, и уравнение (4.62) упрощается:

$$k_{\text{набл}} = k_a \quad (4.64)$$

Упомянутая выше корреляция между $\log k_{\text{набл}}$ и H_- (а также другие независимые кинетические данные) свидетельствуют в пользу переходного состояния 4.8, поскольку по строению оно сходно с азотсодержащими анионами, использовавшимися в качестве индикаторов при построении шкалы H_- . Что же касается механизма, соответствующего уравнению (4.63), то здесь переходное состояние представляет собой анион, заряд в ко-

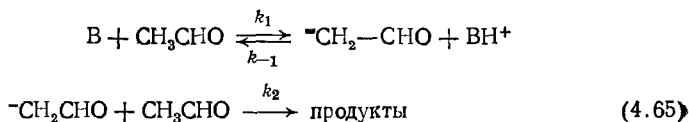
тором распределен между атомами углерода и кислорода (структура 4.9).



анионная форма азотсодержащего
индикатора, связанная водородной
связью с молекулой метанола

Специфический катализ гидроксид(лиоксид)-ионами наблюдается во многих классических реакциях органической химии, например в таких, как ретроальдольная конденсация диацетонного спирта, конденсации Клайзена, Михаэля и Перкина, альдольная конденсация, бромирование β-дисульфонов и β-динитрилов. Все эти реакции протекают по механизму специфического основного катализа в соответствии со схемами (4.53) или (4.54). Щелочной гидролиз сложных эфиров осуществляется по механизму специфического основного катализа, описываемому схемой (4.59).

Некоторые характерные черты специфического основного катализа удобно проиллюстрировать на примере реакции альдольной конденсации. Механизм этой реакции выглядит следующим образом:

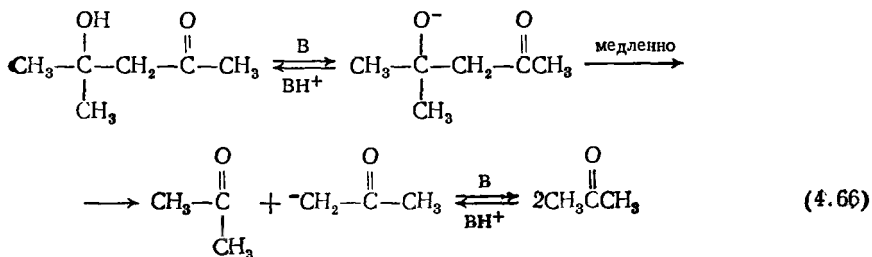


При низкой концентрации ацетальдегида лимитирующей является вторая стадия. В пользу этого механизма говорят следующие факты:

1. Скорость реакции пропорциональна квадрату концентрации ацетальдегида и первой степени концентрации гидроксид-ионов.
2. При проведении реакции в среде D₂O включение атомов дейтерия в молекулы ацетальдегида (а следовательно, и в конечные продукты) осуществляется со скоростью, превышающей общую скорость реакции.
3. Изучение реакционной способности субстратов различной структуры показало, что скорость реакции зависит как от легкости образования енолят-иона, так и от легкости присоединения к различным карбонильным соединениям.
4. При очень высокой концентрации (10 моль/л) ацетальдегида

да лимитирующей становится первая стадия. В этом случае проведение реакции в среде D_2O уже не приводит к включению дейтерия в молекулы реагента, поскольку обратная реакция на первой стадии практически не идет [6].

Влияние других факторов на специфический основной катализ можно проследить на примере реакции ретроальдольной конденсации диацетонового спирта, протекающей по следующему механизму:

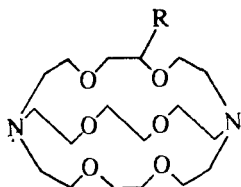


В этой реакции гидроксид-ион выполняет ту же функцию, что и выше, т. е. осуществляет отрыв протона от молекулы субстрата, сообщая ей тем самым отрицательный заряд. Влияние этого заряда на реакционную способность образовавшегося промежуточного соединения можно трактовать как с точки зрения электростатических, так и резонансных эффектов, как это делалось выше при введении в молекулу субстрата положительного заряда путем взаимодействия с ионом гидроксония.

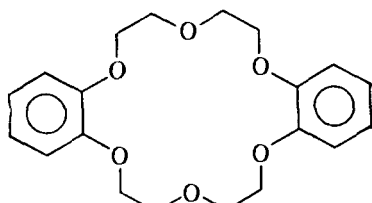
4.6. Катализ лиоксид-ионами в неводных растворителях

Нуклеофильность лиоксид-ионов в апротонных растворителях гораздо выше, чем в водном растворе. Большинство солей плохо растворяется в апротонных растворителях, однако их растворимость можно увеличить с помощью криптанов [16], которые способны образовывать комплекс с входящим в состав соли ионом металла и вызывать диссоциацию (разделение) ионных пар. В результате диссоциации происходит активация аниона [17]. Например, *трет*-амилат-анион в бензоле (с катионом калия, связанным в комплекс криптаном 4.10) характеризуется величиной pK_a , равной 37 или выше. Кроме того, стерически затрудненные сложные эфиры, такие, как 2,4,6-триметилбензоаты, подвергаются омылению в толуоле под действием гидроксида калия в присутствии криптанда 4.11, тогда

как в других условиях они очень устойчивы к гидролизу.



4.10



4.11

Мощным катализатором основного типа является амид-ион в жидком аммиаке, представляющий собой аналог гидроксид-иона в воде. По сравнению с последним амид-ион проявляет более высокую основность и нуклеофильность, что делает его ценным агентом для проведения многих из рассмотренных выше реакций, где требуются частицы, обладающие сильным каталитическим действием. Эта система оказалась весьма полезной при полимеризации стирола и особенно акрилонитрила и метилметакрилата, в которых имеющиеся заместители способны стабилизировать отрицательный заряд промежуточного соединения, образующегося при присоединении амид-иона к мономерному субстрату, и других аналогичных промежуточных соединений, возникающих при дальнейшем присоединении молекул мономера.

В среде диметилсульфоксида и гексаметилфосфамида удалось осуществить катализируемую *трет*-бутоксид-анионом реакцию присоединения ароматических гетероциклических соединений к ненасыщенным углеводородам с сопряженными кратными связями (гомогенное алкилирование). Известна также катализируемая основанием реакция изомеризации алкинов, протекающая в этанольном растворе гидроксида калия. По своей депротонирующей способности эти системы занимают промежуточное положение между системами гидроксид-ион — вода и амид натрия — аммиак. В роли депротонирующего агента может выступать также анион диметилсульфоксида.

Хотя явление катализа органических реакций под действием сильных оснований уже давно и успешно применяется для

синтетических целей, механизм этих реакций, особенно протекающих в неводных средах, стали выяснять лишь в последние годы [18—21]. Например, было установлено, что сильно выраженными основными свойствами обладают металлоорганические соединения и щелочные металлы, которые способны отрывать от углеводов аллильные и бензильные протоны. Образующиеся при этом карбанионы легко подвергаются последующим превращениям — изомеризации, циклизации и взаимодействию с другими олефинами. Можно надеяться, что будущее развитие этой области органической химии приведет к еще более впечатляющим успехам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostwald W., Phys. Z., 3, 313 (1902).
2. Hammett L. P., Deyrup A. J., J. Am. Chem. Soc., 54, 2721 (1932); Hammett L. P., Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, 1940, p. 263.
3. Deno N. C., Grove P. T., Sims G., J. Am. Chem. Soc., 81, 5790 (1951); Deno N. C., Jaruzelski J., Schriesheim A. S., J. Am. Chem. Soc., 77, 3044 (1955).
4. Gold V., Hawes B. W. V., J. Chem. Soc., 1951, 2102; Gold V., J. Chem. Soc., 1955, 1263.
5. Streitwieser A., Jr., Langworthy W. C., Brauman J. I., J. Am. Chem. Soc., 85, 1761 (1963).
6. Crampton M. R., Gold V., Proc. Chem. Soc. London, 1964, 298.
7. Zucker L., Hammett L. P., J. Am. Chem. Soc., 61, 2791 (1939).
8. Bunnett J. F., J. Am. Chem. Soc., 83, 4956, 4968, 4973, 4978 (1961).
9. Yates K., Stevens J. B., Can. J. Chem., 43, 529 (1965).
10. Ингольд К. Механизм реакций и строение органических соединений. — М.: ИЛ, 1959.
11. Long F. A., Paul M. A., Chem. Rev., 57, 935 (1957).
12. Wenthe A. M., Cordes E. H., J. Am. Chem. Soc., 87, 3173 (1965).
13. Westheimer F. H., Kharasch M. S., J. Am. Chem. Soc., 68, 1871 (1946).
14. Edward J. T., Meacock S. C. R., J. Chem. Soc., 1957, 2000.
15. Stewart R., O'Donnell J. P., Cram D. J., Rickborn B., Tetrahedron, 18, 917 (1962).
16. Lehn J. M., in: Frontiers of Chemistry, K. L. Laidler (Ed.), Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 265—274.
17. Lehn J. M., Acc. Chem. Res., 11, 49 (1978).
18. Pines H., Schaap L., Adv. Catal., 12, 117 (1960).
19. Grovenstein E., Wentworth G., J. Am. Chem. Soc., 89, 1852 (1967).
20. Pines H., Wackner W. M., Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds, Academic Press, New York, 1977.
21. Pines H., The Chemistry of Catalytic Hydrocarbon Conversions, Academic Press, New York, 1981.
22. Bender M. L., Chem. Rev., 60, 53 (1960).

5

ОБЩИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ КАТАЛИЗ: ОРГАНИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

До сих пор мы рассматривали только каталитические эффекты, обусловленные действием ионов, являющихся составной частью растворителя. Поскольку в большинстве случаев речь шла о реакциях в водных растворах, в роли катализатора выступали ионы гидроксония и гидроксида. Простейшими примерами такого рода процессов являются реакции, катализируемые сильными кислотами и основаниями, такими, как, например, соляная кислота и гидроксид калия.

Аналогичным образом может протекать катализ под действием слабых кислот и оснований, когда в роли собственно катализатора вновь выступают родственные растворителю ионы, образующиеся при частичной диссоциации кислоты или основания. С этой точки зрения единственным существенным различием между сильными и слабыми кислотами и основаниями является то, что в первом случае при диссоциации устанавливается гораздо более высокая концентрация ионов гидроксония и гидроксида, чем во втором. Однако при использовании слабых кислот и оснований в растворе появляются независимые (т. е. не состоящие в родстве с растворителем) носители кислотных или основных свойств — молекулы недиссоциированной кислоты или основания, которые также могут обладать каталитическим действием. Наблюдаемое в этом случае ускорение реакций носит название общего кислотно-основного катализа.

Скорость многочисленных реакций, катализируемых слабыми кислотами и основаниями, зависит не только от концентрации ионов растворителя, но и от концентрации всех присутствующих в растворе доноров и акцепторов протонов. Классическими примерами таких реакций являются разложение нитрамида, иодирование ацетона и мутаротация глюкозы. Наблюдаемый в этом случае общий кислотно-основной катализ отличается от специфического катализа тем, что в выражение для скорости реакции входят члены, содержащие концентрации всех имеющихся в растворе доноров и акцепторов протонов.

В общем виде скорость реакции выражается следующим образом:

$$\text{скорость} = \sum k_i^b [\text{B}_i] [\text{субстрат}]$$

для общего основного катализа

(5.1)

$$\text{скорость} = \sum k_j^a [\text{HA}_j] [\text{субстрат}]$$

для общего кислотного катализа

(5.2)

Например, в случае общего кислотно-основного катализа реакции, протекающей в ацетатном буфере, скорость описывается уравнением

$$\text{скорость} = k_{\text{набл}} [\text{S}] = \{k_0 + k_{\text{H}} [\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{OH}} [\text{OH}^-] + k_{\text{HOAc}} [\text{HOAc}] + k_{\text{OAc}} [\text{OAc}^-]\} [\text{S}]$$
(5.3)

Очевидно, что скорость зависит не от соотношения концентраций ацетат-иона и уксусной кислоты, а от общей концентрации

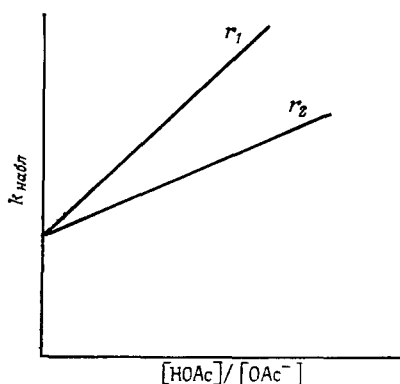


Рис. 5.1. Константа скорости реакции, катализируемой как уксусной кислотой, так и ацетат-ионом.

буфера. Константа k_0 соответствует реакции, протекающей под действием растворителя — воды, которая, по-видимому, выступает здесь в роли катализатора кислотного или основного типа. Экспериментальное изучение сложных реакций, скорость которых описывается сложными уравнениями типа уравнения (5.3), проводится следующим образом. Если реакция идет в достаточно кислом растворе, так что концентрациями OH^- и OAc^- можно пренебречь, зависимость наблюдаемой константы скорости от концентрации ионов гидроксония представляет собой

прямую линию с тангенсом угла наклона, равным k_{H} , отсекающую на оси ординат отрезок, равный k_0 . Если же реакция протекает в достаточно щелочной среде, когда пренебрежимо малы являются концентрации H^+ и HOAc , то наблюдаемая константа скорости линейно зависит от концентрации гидроксид-ионов. Тангенс угла наклона этой зависимости равен k_{OH} , а отрезок, отсекаемый на оси, k_0 . При проведении реакции в ацетатном буферном растворе можно определить оставшиеся две константы k_{HOAc} и k_{OAc} . Зависимости наблюдае-

мой константы скорости такой реакции от соотношения концентраций уксусной кислоты и ацетат-ионов, полученные при различных значениях $r = [\text{HOAc}]/[\text{OAc}^-]$, представлены на рис. 5.1. Наклоны этих прямых равны $r_1(k_{\text{HOAc}} + k_{\text{OAc}})$ и $r_2(k_{\text{HOAc}} + k_{\text{OAc}})^*$.

В простых системах, где каталитической активностью обладает только кислота HA , а не основание A^- (или наоборот), о наличии общего кислотного или общего основного катализа можно судить по характеру зависимости константы скорости реакции от pH (см. рис. 4.1). Уравнение материального баланса для протонированных частиц имеет вид $[\text{HA}]_{\text{общ}} = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$. Комбинируя это уравнение с выражением для константы ионизации кислоты, получим

$$[\text{HA}] = \frac{[\text{HA}]_{\text{общ}}}{1 + K_{\text{A}}/[\text{H}_3\text{O}^+]} \quad (5.4)$$

и

$$[\text{A}^-] = \frac{[\text{HA}]_{\text{общ}}}{1 + [\text{H}_3\text{O}^+]/K_{\text{A}}} \quad (5.5)$$

где K_{A} — константа диссоциации кислоты HA , а индекс «общ» обозначает общую концентрацию. Таким образом, в случае реакций, скорость которых зависит от концентрации HA (общий кислотный катализ), зависимость $k_{\text{набл}}$ от pH имеет вид сигмовидной кривой, аналогичной кривой титрования кислоты. В случае же реакций, скорость которых зависит от концентрации A^- (общий основной катализ), сигмовидная кривая зависимости $k_{\text{набл}}$ от pH имеет вид кривой титрования основания. В логарифмических координатах форма этих кривых аналогична показанным на рис. 4.1 (кривые *e* и *ж*).

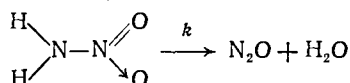
* По нашему мнению, при анализе уравнения (5.3) определение констант k_0 , k_{H} и k_{OH} нужно проводить в отсутствие уксусной кислоты и (или) ацетат-ионов, так как в противном случае прямая в координатах $k_{\text{набл}}/[\text{H}_3\text{O}^+]$ (или $[\text{OH}^-]$) будет отсекаать на оси ординат отрезок, равный не k_0 , как это указано выше в тексте, а $k_0 + k_{\text{HOAc}}[\text{HOAc}]$ (или соответственно $k_0 + k_{\text{OAc}}[\text{OAc}^-]$). Кроме того, при введении обозначения $r = [\text{HOAc}]/[\text{OAc}^-]$ с целью определения констант k_{HOAc} и k_{OAc} выражение для наблюдаемой константы скорости принимает вид

$$k_{\text{набл}} = k_0 + k_{\text{H}}[\text{H}_3\text{O}^+] + k_{\text{OH}}[\text{OH}^-] + [\text{OAc}^-](rk_{\text{HOAc}} + k_{\text{OAc}})$$

Чтобы проанализировать это уравнение, строят зависимость $k_{\text{набл}}$ от $[\text{OAc}^-]$ при двух фиксированных значениях r . Наклоны полученных прямых будут равны $(r_1 k_{\text{HOAc}} + k_{\text{OAc}})$ и $(r_2 k_{\text{HOAc}} + k_{\text{OAc}})$, откуда легко определить значения k_{HOAc} и k_{OAc} . Следует отметить, что эти прямые в общем случае не пересекаются с осью ординат в одной точке, как это изображено на рис. 5.1, поскольку концентрации ионов гидроксония и гидроксида, влияющие на величину отсекаемого отрезка, зависят от соотношения концентраций компонентов буферного раствора $[\text{HOAc}]/[\text{OAc}^-] = r$. — *Прим. перев.*

5.1. Каталитический закон Бренстеда

Одной из фундаментальных проблем катализа является вопрос о взаимосвязи между электронным строением катализатора и его каталитической активностью. В случае общего кислотно-основного катализа в качестве параметра, отражающего влияние электронного строения, можно использовать pK_a катализатора. В связи с этим интересно проанализировать взаимосвязь между значениями pK_a катализаторов и константами скорости катализируемых ими реакций. На заре становления теории общего кислотно-основного катализа Бренстед и Педерсен [1] предложили соотношение, отражающее такую взаимосвязь. Они изучали реакцию разложения нитрамида, протекающую в соответствии с уравнением



Для этой реакции была обнаружена хорошая линейная корреляция между логарифмом наблюдаемой константы скорости и величиной pK_a добавленного основания (всего было изучено 14 оснований). Важно, однако, что нитрамид является жесткой кислотой, и все изученные основания (оксанионы) также являются жесткими. Поэтому маловероятно, чтобы в переходном состоянии протон располагался ближе к основанию, чем к кислоте. Каталитический закон Бренстеда выражается в виде соотношения

$$k_A = G_A K_a^\alpha \quad (5.6a)$$

где индексы A и α относятся к кислоте, а G — константа, или в виде соотношения

$$k_B = G_B \left(\frac{1}{K_a} \right)^\beta \quad (5.6b)$$

где индекс B и β относятся к основанию, а K_a — константа диссоциации кислоты A или кислоты, сопряженной с основанием B.

Уравнения (5.6, a) и (5.6, б) часто представляют в линейной логарифмической форме:

$$\log k_A = -\alpha pK_a + \text{const} \quad (5.7a)$$

$$\log k_B = \beta pK_a + \text{const} \quad (5.7b)$$

Зависимость $\log k_A$ от pK_a является линейной с наклоном $-\alpha$, а зависимость $\log k_B$ от pK_a также линейна и характеризуется наклоном $+\beta$.

Необходимо иметь в виду, что в случае общих кислот или оснований, содержащих больше одной ионизируемой группы, константы ионизации обычно испытывают взаимное влияние. При использовании соотношения Бренстеда для анализа реакций с участием таких соединений необходимо вводить статистические поправки; этот вопрос подробно рассмотрен в работе Бренстеда и Педерсена [1].

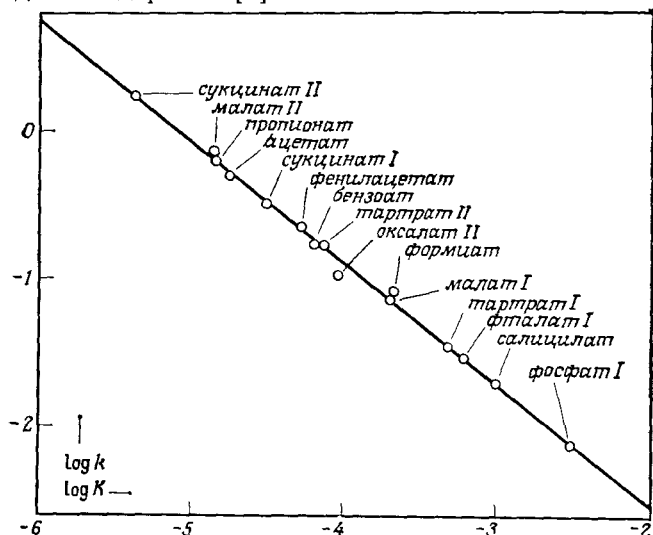


Рис. 5.2. Первая экспериментально полученная бренстедовская зависимость. Катализ реакции разложения нитрамида четырнадцатью различными анионами [2].

На рис. 5.2 приведены данные для общего основного катализа реакции разложения нитрамида, представленные в координатах уравнения (5.7, б). Хорошая линейная корреляция наблюдается на протяжении трех единиц pK и примерно двух десятичных порядков по константе скорости. Наклон прямой линии $\beta=0,66$. Бренстедовские зависимости получены для многих других реакций, причем некоторые из них построены на основании гораздо большего числа экспериментальных точек, чем на рис. 5.2. Примеры некоторых реакций, подчиняющихся закону Бренстеда, приведены в табл. 5.1. Там же даны соответствующие значения параметров α и β .

Линейные соотношения Бренстеда выполняются для каталитических реакций, протекающих 1) с участием кислород- или азотсодержащих кислот или оснований в качестве реагентов или катализаторов и 2) с константами скорости, более низкими, чем диффузионный предел. Эти соотношения справедливы

Таблица 5.1. Некоторые линейные соотношения Бренстеда^a

Реакция	β или α	Максимальная константа скорости, л/(моль·с)	Диапазон pK_a	Наиболее сильная кислота (основание)	Наиболее слабое основание (кислота)
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2 \xrightleftharpoons{\text{HA}} \text{CH}_3\text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$	0,54	11	10	Хлоруксусная кислота	Гидрохинон
$\alpha\text{-Глюкоза} \xrightleftharpoons{\text{B}} \beta\text{-глюкоза}$	0,40	90	17	OH^-	H_2O
$\alpha\text{-Глюкоза} \xrightleftharpoons{\text{HA}} \beta\text{-глюкоза}$	0,30	$6,7 \cdot 10^{-3}$	17	H_3O^+	H_2O
$\text{H}_2\text{C}(\text{OH})_2 \xrightleftharpoons{\text{B}} \text{H}_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_2\text{O}$	0,40	1600	17	OH^-	H_2O
$\text{H}_2\text{C}(\text{OH})_2 \xrightleftharpoons{\text{HA}} \text{H}_2\text{C}=\text{O} + \text{H}_2\text{O}$	0,10	2,7	17	H_3O^+	H_2O
$\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{Et} + \text{OH}^- \xrightleftharpoons{\text{B}} \text{Cl}_2\text{CHCO}_2^- + \text{EtOH}$	0,47	$13 \cdot 10^{-4}$	9	Имидазол	H_2O
$4\text{-Cl-бутанол} \xrightleftharpoons{\text{B}} \text{тетрагидрофуран}$	0,25	$2 \cdot 10^{-2}$	17	OH^-	H_2O

^a Из работы [2].

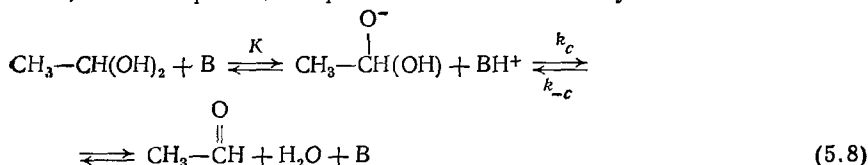
не для всех реакций. Например, случаи нарушения линейности встречаются среди реакций, протекающих 1) с участием карбокислот или карбооснований в качестве реагентов или катализаторов и 2) с константами скорости, близкими к диффузионному пределу (см. ниже).

Помимо нарушения линейности могут наблюдаться также и другие отклонения от соотношения Бренстеда. Например, в случае общего кислотного катализа реакции дегидратации гидрата ацетальдегида точки, соответствующие некоторым карбокислотам, обнаруживают отрицательное отклонение (на 1—2 логарифмические единицы) от прямой, проведенной для карбоновых кислот и фенолов, тогда как точки, соответствующие некоторым оксимами, обнаруживают положительное отклонение такой же величины. Как отрицательные, так и положительные отклонения, по-видимому, являются следствием структурных перестроек в самой молекуле или в сольватной оболочке, влияющих на кинетику протонного переноса, но не сказывающих влияния на равновесную кислотность. Наличие этих отклонений свидетельствует об условном характере найденной линейной бренстедовской зависимости. Отклонения от соотношения Бренстеда наблюдаются также для реакций, катализируемых

первичными, вторичными и третичными аминами, где каждому типу амина соответствует своя прямая линия, отличная от остальных. Причиной этого могут служить различия в сольватации, пространственная деформация, стерические затруднения в молекуле катализатора и (или) субстрата, специфические сольватационные эффекты и изменение механизма реакции. Из всего сказанного можно сделать вывод о том, что применять бренстедовские зависимости [уравнение (5.7)] и интерпретировать их следует с большой осторожностью.

5.2. Смысл каталитического закона Бренстеда (его взаимосвязь с процессом переноса протона)

Обратимся теперь к тому, каким образом первоначально трактовалось соотношение Бренстеда и каких «подводных камней», выявленных к настоящему времени, следует здесь остерегаться. Рассмотрим простой пример катализируемой основным реакцией дегидратации гидрата ацетальдегида. Предположим, что эта реакция протекает по механизму



Исходя из этого механизма, покажем, каким образом из соотношения Бренстеда можно прийти к выводу о существовании взаимосвязи между константой скорости и константой равновесия одной из стадий этой реакции.

Соответствующая механизму (5.8) общая скорость каталитической реакции определяется соотношением

$$\text{общая скорость} = k_c [\text{BH}^+] [\text{CH}_3\overset{\text{O}^-}{\underset{|}{\text{CH}}}(\text{OH})] = v \quad (5.9)$$

Используя выражения для констант ионизации BH^+ и гидрата ацетальдегида, равных соответственно K_b и K_a , уравнение (5.9) можно преобразовать к виду

$$v = k_c \frac{K_a}{K_b} [\text{B}] [\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2] \quad (5.10)$$

Поскольку наблюдаемая скорость реакции равна $k_{\text{набл}} [\text{B}] \times [\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2]$, можно записать

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_c K_a}{K_b} \quad (5.11)$$

Далее необходимо найти связь константы равновесия K_c , соответствующей стадии k_c , с константой ионизации катализатора K_b . Для этого используем определение константы равновесия

$$K_c = \frac{[\text{CH}_3\text{CHO}][\text{B}]}{[\text{CH}_3\text{CH}(\text{O}^-)(\text{OH})][\text{BH}^+]} \quad (5.12)$$

из которого можно получить соотношения (5.13) и (5.14):

$$K_c = \frac{[\text{CH}_3\text{CHO}]}{[\text{CH}_3\text{CH}(\text{O}^-)(\text{OH})][\text{H}^+]} \frac{[\text{B}][\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]} \quad (5.13)$$

$$K_c = K_d \cdot K_b \quad (5.14)$$

где K_d — константа равновесия реакции $\text{H}^+ + \text{CH}_3\text{CHO}^-(\text{OH}) \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$.

Теперь можно показать, что существование взаимосвязи между $k_{\text{набл}}$ и K_b предполагает существование *взаимосвязи между k_c и K_c — константой скорости и константой равновесия лимитирующей стадии переноса протона*. Основанное на экспериментальных данных соотношение Бренстеда для общего основного катализа имеет вид

$$\log k_{\text{набл}} = -\beta \log K_b + c \quad (5.15)$$

Логарифмируя уравнение (5.11), получим

$$\log k_{\text{набл}} = \log k_c + \log K_d - \log K_b \quad (5.16)$$

Комбинирование уравнений (5.15) и (5.16) дает

$$\log k_c = (1 - \beta) \log K_b - \log K_d + c \quad (5.17)$$

Используя уравнение (5.14), получим

$$\log k_c = (1 - \beta) [\log K_c - \log K_d] - \log K_d + c \quad (5.18)$$

Последние три члена в уравнении (5.18) постоянны, поэтому запишем его в виде

$$\log k_c = \beta' \log K_c + \text{const} \quad (5.19)$$

Согласно уравнению (5.19), между логарифмами константы скорости k_c и константы равновесия K_c , соответствующих одной и той же стадии, существует линейная зависимость. Этот вывод не зависит от предполагаемого механизма реакции при условии, что константа скорости и константа равновесия соответствуют лимитирующей стадии переноса протона. В принципе рассмотренный выше возможный механизм может и не соответствовать действительности (см. ниже). Он был использован как пример механизма, в котором интуитивно нельзя усмотреть какой-либо прямой связи между константами k_c и K_c . Взаимосвязь между константой скорости и константой равно-

весия является простой и очевидной только в более простых системах.

Для интерпретации уравнения Бренстеда был использован подход, основанный на применении диаграмм молекулярной потенциальной энергии [3]. Если предположить, что перенос протона представляет собой трехцентровую реакцию, что существенный вклад в энергию отталкивания вносят только взаимодействия между двумя тяжелыми атомами, участвующими в реакции, и что протон перемещается между двумя неподвижными тяжелыми атомами, отстоящими друг от друга на фиксированное расстояние, то такая реакция будет описываться профилем потенциальной энергии, показанным на рис. 5.3. Для простоты на этой диаграмме не отражены резонансное взаимодействие, снижающее энергию переходного состояния, и энергия отталкивания. Кривая *I* соответствует исходным веществам $\text{SH} + \text{B}$, где SH — субстрат, B — основание (катализатор), а кривая *II* — продуктам реакции $\text{S}^- + \text{BH}^+$. Энергия активации равна E° , а изменение свободной энергии в ходе реакции ϵ° . При введении в молекулу катализатора заместителя, вызывающего ослабление основных свойств, кривая *II* переместится в положение *II'*. Кривая *II'* имеет такую же форму и располагается в том же месте по координате реакции, что и кривая *II*, но смещена вверх по оси энергии. Приращения δE° и $\delta \epsilon^\circ$ связаны между собой следующим образом:

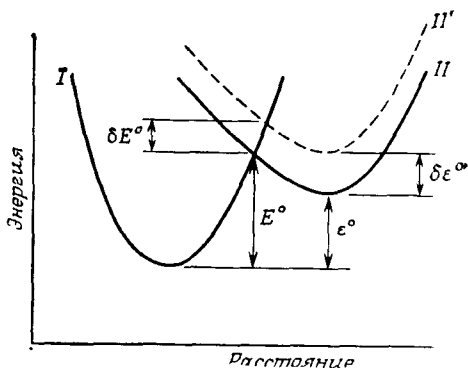


Рис. 5.3. Профиль потенциальной энергии вдоль координаты реакции, иллюстрирующий молекулярную основу соотношения Бренстеда. Кривая *I* описывает систему $\text{SH} + \text{B}$; кривая *II* — систему $\text{S}^- + \text{BH}^+$; кривая *II'* — систему $\text{S}^- + \text{BH}^+$ с участием несколько более слабого основания. Из работы: Bell R. P., *The Proton in Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1959, p. 169.

$$\delta E^\circ = \frac{S_1}{S_1 + S_2} \delta \epsilon^\circ = \beta \delta \epsilon^\circ \quad (5.20)$$

где S_1 и S_2 — наклоны двух кривых в точке пересечения. Уравнение (5.20) по сути отражает каталитический закон Бренстеда, поскольку приращение потенциальной энергии δE° и $\delta \epsilon^\circ$ могут быть соотнесены с наблюдаемыми константами равновесия и скорости.

Из рис. 5.3 следует, что форма кривой не меняется при замене катализатора. Это предположение справедливо только в том случае, если характер перераспределения электронной плотности в молекуле субстрата и (или) катализатора, происходящего в процессе переноса протона, не зависит от природы катализатора. Существуют, однако, многочисленные примеры (особенно при использовании карбокислот и карбооснований), когда это требование не выполняется, поэтому применимость представлений, заложенных в рис. 5.3, носит ограниченный характер.

К ограничениям этих представлений следует отнести также предположение о трехцентровом переносе протона. В органических реакциях перенос протона часто тесно связан с другими изменениями в молекуле субстрата. Из многочисленных примеров можно указать перенос протона в реакциях β -элиминирования, отщепление протона, находящегося в α -положении к карбонильной группе, и присоединение к карбонильной группе. В таких системах максимальная свободная энергия системы в целом не обязательно совпадает с максимальной свободной энергией переноса протона. Более подробно этот вопрос будет рассмотрен ниже.

5.3. Смысл параметров α и β

Выше было показано, что каталитический закон Бренстеда может быть сформулирован через взаимосвязь между *свободной энергией реакции* и *свободной энергией активации* каталитической стадии.

Первоначально Белл полагал, что значения параметров α и β всегда лежат в интервале от 0 до 1 и являются мерой селективности реакции. В пользу этой точки зрения свидетельствуют многочисленные факты: для многих реакций с участием карбокислот значения параметра α лежат в интервале 0,42—0,89 [3], а для реакций с участием кислородных кислот — в интервале 0—1,0 [4]. При определении смысла параметров α и β были сделаны следующие предположения: 1) величина свободной энергии является линейной комбинацией свободных энергий, связанных с такими изменениями, как замена заместителя; 2) переходное состояние близко к исходному веществу (R) и продукту реакции (P) как по составу, так и по строению, поэтому любое изменение свободной энергии переходного состояния можно представить в виде линейной комбинации соответствующих изменений свободной энергии исходного вещества и продукта. На основании этих предположений можно записать

$$\delta G^\ddagger = a\delta \bar{G}_P^\circ + b\delta \bar{G}_R^\circ \quad (5.21)$$

где δ — оператор, описывающий эффект замены заместителя, G — свободная энергия Гиббса. Помимо приведенных выше предположений термодинамического характера было сделано еще одно допущение. Поскольку вдоль координаты реакции переходное состояние лежит между исходными веществами и продуктами реакции, то можно предположить, что и другие свойства переходного состояния носят промежуточный характер. Хотя стандартная свободная энергия переходного состояния соответствует максимуму на профиле потенциальной энергии, можно полагать, что изменение ее значения при замене заместителя будет промежуточным по сравнению с соответствующими изменениями свободной энергии исходного вещества и продукта. На этом основании уравнение (5.21) можно представить в виде

$$\delta G^\ddagger = \alpha \delta \bar{G}_P^\circ + (1 - \alpha) \delta \bar{G}_R^\circ \quad (5.22)$$

где $0 < \alpha < 1$. Уравнение (5.22) можно легко преобразовать к виду

$$\delta \Delta G^\ddagger = \alpha \delta \Delta \bar{G}^\circ \quad (5.23)$$

где

$$\Delta G^\ddagger = \bar{G}^\ddagger - \bar{G}_R^\circ \quad \text{и} \quad \Delta \bar{G}^\circ = \bar{G}_P^\circ - \bar{G}_R^\circ$$

Из сказанного следует, что величина α (или β) есть мера сходства между переходным состоянием и исходным веществом или продуктом. Возрастание величины α означает, что переходное состояние приобретает все большее сходство с продуктом, чем с исходным веществом.

Эти классические представления господствовали на протяжении многих лет, однако в последнее время они подвергаются серьезной критике в связи с появлением многочисленных новых фактов, не укладывающихся в их рамки. Например, были обнаружены реакции (с участием нитроалканов), для которых значения α превышают 1,0 или меньше 0 [5, 6]. В некоторых случаях бренстедовский параметр α сохраняет постоянное значение при изменении константы скорости в 10^8 раз, тогда как с точки зрения прежних представлений он должен меняться вследствие изменения степени сходства переходного состояния с исходным веществом или продуктом, вызванного заменой катализатора. Аналогичным образом параметр нуклеофильности β для различных пиридинов сохраняет постоянное значение при изменении константы скорости в 10^8 раз, а параметр нуклеофильности (анионный параметр) β для 9-замещенных флуоренильных анионов не меняется даже при более чем 10^{14} -кратном изменении константы скорости.

Из приведенного обсуждения ясно, что теория страдает от избытка допущений. Проблему можно кратко сформулировать

следующим образом. В своей основной форме соотношение Бренстеда является дифференциальным:

$$\delta\Delta G^\ddagger = \beta\delta\Delta\bar{G}^\circ \quad (5.24)$$

и его интегральные формы [уравнения (5.7)] применимы только в ограниченном диапазоне. Это означает, что параметр β является лишь «локальной» константой, так что при построении

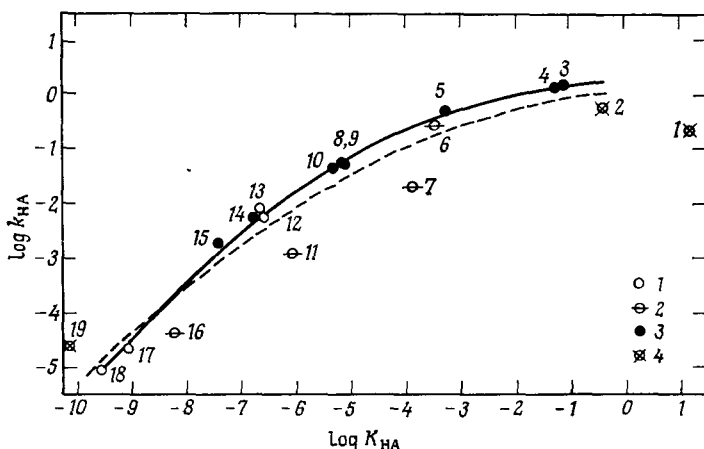


Рис. 5.4. Бренстедовская зависимость для реакции разложения диазодигексилметана: 1 — фенолы; 2 — нитрофенолы; 3 — карбоновые кислоты; 4 — другие кислоты. При построении пунктирной кривой использовались только точки, соответствующие нейтральным кислотам, а при построении сплошной кривой — только точки, соответствующие карбоновым кислотам и фенолам (за исключением нитрофенолов) [9].

в широком диапазоне бренстедовские зависимости могут быть нелинейными [7, 8]. Кроме того, нельзя считать правомерным использовавшееся при выводе всех предыдущих уравнений допущение о постоянстве $\Delta G^\ddagger$ в одной реакционной серии. При замене субстрата это допущение скорее всего нарушится, поскольку изменение в исходном состоянии реакции будет неизбежно сказываться на ее скорости.

Неточности, заложенные в приведенных выше допущениях, лучше всего можно проиллюстрировать с помощью рис. 5.4, который взят из работы [9]. На этом рисунке представлены результаты, полученные при изучении реакции разложения диазодигексилметана. В качестве катализаторов были использованы 19 различных общих кислот со значениями pK , различающимися на 10 единиц. Видно, что график бренстедовской зависимости для этой реакции сильно искривлен и каталитиче-

ская константа не зависит от силы кислоты уже после достижения значения, равного всего лишь 11 л/(моль·с), тогда как диффузионный предел составляет 10^9 — 10^{11} л/(моль·с).

Наконец, ошибочным, по-видимому, является предположение о том, что измеряемые величины $\Delta G^\ddagger$ и ΔG° соответствуют именно переносу протона. Не исключено, что основную роль здесь может играть процесс перестройки растворителя. Современные представления о механизме переноса протона, который некогда причислялся к числу простых реакций, отражены на рис. 5.5.

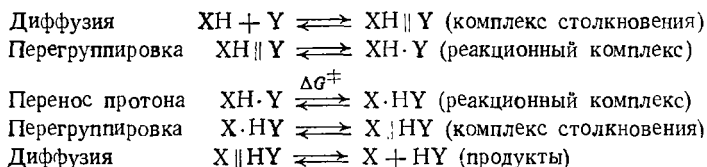
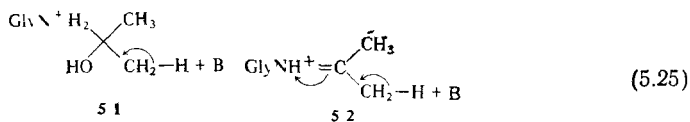


Рис. 5.5. Стадии переноса протона [10].

Несмотря на все затруднения в интерпретации величины параметров α и β , связь между бренстедовскими параметрами α и β и значением pK_a катализатора является очень полезным эмпирическим соотношением. Например, анализируя бренстедовский параметр β , удается различить переходные состояния 5.1 и 5.2 в реакции енолизации ацетона, катализируемой парой глицин (gly NH_3^+) — основание (B):



Экспериментально определенное значение β равно 0,4. В случае переходного состояния 5.1 теоретическая величина β должна быть близка к единице, поскольку протон, отрываемый от переходного состояния 5.1, должен иметь pK_a намного больше 20; таким образом, это переходное состояние близко по строению к продукту реакции. С другой стороны, переходное состояние 5.2 содержит протон, обладающий сильно выраженными кислотными свойствами благодаря наличию протонированного атома азота, который может выполнять функции «электронного стока». Это переходное состояние близко к исходному веществу, что соответствует значению β , меньшему единицы. Таким образом, анализ параметра β позволяет сделать вывод о том, что переходное состояние этой реакции скорее всего построено по типу 5.2, а не по типу 5.1 [11].

5.4. Изотопные эффекты в общем катализе

Кинетический изотопный эффект, определяемый как величина изменения скорости реакции, вызванного изотопным замещением в молекулах реагентов, позволяет получить важную информацию о механизме реакции. Изотопы при этом рассматриваются как вещества, отличающиеся только по массе и идентичные по всем остальным свойствам.

Первичный кинетический изотопный эффект обусловлен тем, что при изотопном замещении изменяется положение нулевого уровня колебательной энергии связи, равного $h\nu/2$, где ν — энергия нулевых колебаний, пропорциональная $1/(\text{масса})^{1/2}$, h — постоянная Планка. Вторичные изотопные эффекты возникают при изотопном замещении атомов, не принимающих непосредственного участия в реакции. Эти эффекты могут быть обусловлены изменением частоты колебаний связей, соединяющих не принимающие участие в реакции атомы, индукционными

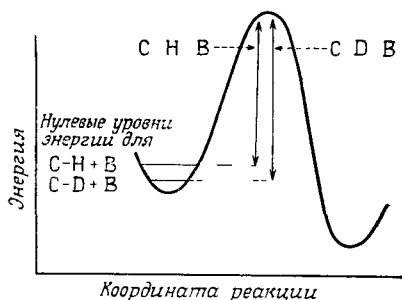


Рис. 5.6. Причина первичного дейтериевого изотопного эффекта.

и эффектами растворителя. Здесь мы остановимся на использовании первичных изотопных эффектов для выяснения механизмов химических реакций.

При исследовании первичных изотопных эффектов чаще всего используются такие изотопы, как $^2\text{H}(\text{D})$, $^3\text{H}(\text{T})$, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O и ^{19}F . Однако наиболее широко применяется дейтериевый изотопный эффект. Рассмотрим проявление первичного изотопного эффекта в случае дейтерия. При переносе протона на основание В степень свободы, связанная с валентными колебаниями протона, теряется. В высшей точке энергетического профиля реакции эти колебания перерастают в перенос протона на молекулу основания (рис. 5.6). Энергия, необходимая для достижения переходного состояния $\text{C}\cdots\text{H}\cdots\text{B}$, меньше энергии, требуемой для достижения переходного состояния $\text{C}\cdots\text{D}\cdots\text{B}$. Обои переходным состояниям соответствует один и тот же энергетический максимум, но энергия нулевых колебаний связи $\text{C}-\text{D}$ ниже, и поэтому ΔG разрыва этой связи больше. Приведенное рассмотрение не учитывает деформационных колебаний, новых валентных колебаний, возникающих в переходном состоянии, и взаимодействия колебаний. Тем не менее оно от-

ражает все те основные моменты, которые играют решающую роль при протекании реакций с большими изотопными эффектами.

Положение протона в переходном состоянии можно определить с помощью исследования дейтериевых изотопных эффектов [12]. Приведенный выше механизм переноса протона, а также то обстоятельство, что максимальный изотопный эффект наблюдается в том случае, если протонный перенос осуществляется наполовину [4], позволяют сделать вывод, согласно

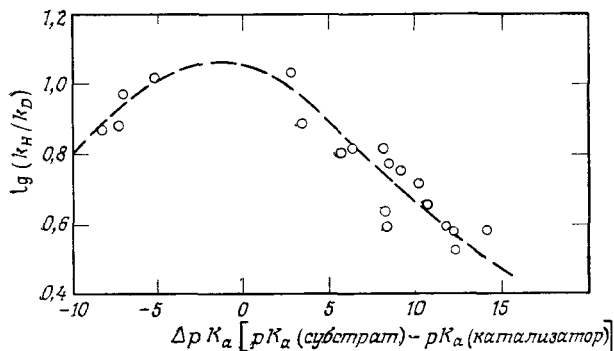


Рис. 5.7. Взаимосвязь между величиной кинетического изотопного эффекта и разницей в значениях pK реагирующих молекул для реакции бромирования органических субстратов. Из работы: Bell R. P., Goodall D. M., Proc. R. Soc. London, A294, 273 (1966).

которому дейтериевый изотопный кинетический эффект должен быть мал, когда параметр Бренстеда α (или β) равен 0 или 1, и достигать максимальной величины при α (или β), равной 0,5. Эксперименты такого рода никем не проводились, зато имеются экспериментальные данные аналогичного характера о зависимости величины кинетического дейтериевого изотопного эффекта от ΔpK_a (разности между значениями pK_a для субстрата и катализатора), полученные при изучении реакции отщепления протона от ряда органических субстратов под действием общего основного катализатора. Результаты представлены на рис. 5.7, из которого следует, что максимальный кинетический изотопный эффект наблюдается, когда ΔpK_a приближается к нулю. Это наблюдение согласуется с гипотезой о том, что максимальный кинетический изотопный эффект должен достигаться, когда перенос протона осуществляется наполовину. Аналогичная зависимость с максимумом была получена в реакции отщепления протона от ряда ионов фенолия различной реакционной способности.

Следует подчеркнуть, что настоящее обсуждение имеет целью дать лишь общую характеристику метода кинетического изотопного анализа и не рассматривает проблем, связанных с интерпретацией результатов. Наша задача состоит лишь в том, чтобы довести до сведения читателя информацию о существовании такого рода методов.

5.5. Соотношение между общим и специфическим катализом

В этом разделе на примере общего кислотного и специфического кислотного катализа мы рассмотрим вопрос о том, каковы различия между общим и специфическим катализом. Иными словами, почему об одних реакциях говорят, что в них имеет место общий кислотный катализ, а о других — что они специфически катализируются ионами водорода?

Один из принципов общего катализа состоит в том, чтобы избежать образования высокоэнергетических промежуточных соединений и в то же время обеспечить необходимую для катализа поляризацию. Например, очевидно, что ионы гидроксония или гидроксида в нейтральных растворах при высоких концентрациях обладают низкой стабильностью. Общие кислоты (или общие основания) в нейтральных растворах, напротив, являются устойчивыми и до некоторой степени могут обеспечивать те же электронные возмущения, что и ионы гидроксония и гидроксида [13].

Для установления взаимосвязи между реакционными свойствами системы и типом наблюдаемого катализа могут быть использованы различные подходы. Если все остальные стадии реакции являются быстрыми, то в качестве медленной стадии должен выступать процесс переноса протона. В общем кислотном катализе этот эффект проявляется в виде медленного переноса протона на углеродный атом или от него. Если, однако, перенос протона осуществляется с участием не углеродного, а кислородного или азотного атома, то следует анализировать другие стороны кинетических процессов. Например, гидролиз ацеталей обычно катализируется ионами гидроксония, тогда как в случае гидролиза ортоэфиров имеет место общий кислотный катализ. Это различие можно объяснить тем, что при гидролизе ацетала протекание лимитирующей стадии требует больших энергетических затрат, чем при гидролизе ортоэфира, поскольку во втором случае образующийся карбониевый ион стабилизируется за счет резонанса в большей степени, чем в первом. Таким образом, реакцию, катализируемую общей кислотой, можно определить как процесс, в котором стадия

переноса протона, будучи самой медленной по сравнению с другими стадиями, становится лимитирующей, либо как легко протекающую реакцию, для осуществления которой не требуется присутствия сильной кислоты (ионов гидроксония), а достаточно слабой или общей кислоты.

Несколько иной подход к этой проблеме был использован Беллом, который установил количественную связь между возникновением общего кислотного катализа и величиной брэнстедовского параметра α для данной реакции [14]. Белл рассмотрел гипотетическую реакцию, катализируемую уксусной кислотой и протекающую в буферном растворе, содержащем 0,1 моль/л уксусной кислоты и 0,1 моль/л ацетат-ионов. Данные, приведенные в табл. 5.2, показывают относительные вклады в общую скорость реакции, обеспечиваемые за счет ионов гидроксония, воды и уксусной кислоты при трех различных значениях α . При $\alpha=1,0$ значения $k_{\text{кат}}$ ионов гидроксония, воды и уксусной кислоты составляют соответственно 99,8, $5 \cdot 10^{-12}$ и 0,2, т. е. первый из этих катализаторов является сильным, второй — слабым, а третий — катализатором средней силы. Если же $\alpha=0,1$, то наиболее сильным каталитическим действием обладает вода.

Таблица 5.2. Влияние величины α на протекание реакции по механизму общего кислотного или специфического кислотного катализа^a

Вклад различных общих кислот в протекание каталитической реакции, %			
	H ₃ O ⁺	H ₂ O	CH ₃ COOH
α			
0,1	0,002	98	2
0,5	3,6	0,01	96,4
1,0	99,8	$5 \cdot 10^{-12}$	0,2

Из книги Bell R. P., Acid-Base Catalysis, Clarendon Press, Oxford, 1941, p. 94. Гипотетическая реакция, протекающая в растворе, содержащем 0,1 моль/л уксусной кислоты и 0,1 моль/л ацетат-ионов.

Как отмечалось выше, величина брэнстедовского параметра α зависит от того, насколько легко протекает данная реакция. Согласно данным, приведенным в предыдущем абзаце, при $\alpha=1,0$ доминирующей является реакция, катализируемая ионами гидроксония. По-видимому, общий кислотный (общий основной) катализ будет иметь место только при промежуточных значениях α (или β).

Для многостадийной реакции, в которой помимо переноса протона имеются и другие стадии, преобладание общего катализа наблюдается в том случае, если лимитирующей является

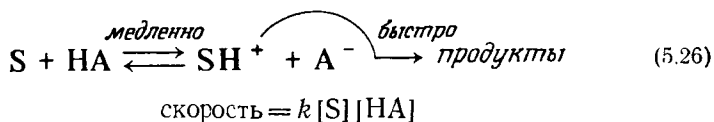
стадия переноса протона. Если же скорость всего процесса лимитируется какой-либо другой стадией, то основную роль будет играть специфический катализ. Таким образом, ускоряя стадии, не сопряженные с переносом протона, можно в принципе осуществить переход от специфического катализа к общему и наоборот. Добиться этого можно различными способами. Один из возможных путей состоит в увеличении концентрации реагента, участвующего в какой-либо из стадий, не сопряженных с переносом протона. Например, в случае альдольной конденсации увеличение концентрации ацетальдегида приводит к возрастанию скорости стадии конденсации, в результате чего стадия переноса протона становится лимитирующей. Другая возможность заключается в увеличении температуры проведения реакции. Если энергия активации стадий, не сопряженных с переносом протона, выше энергии активации стадии переноса протона, то при повышении температуры будет наблюдаться переход от специфического катализа к общему. Важную роль могут играть также энтропийные факторы. Например, при катализе ферментами действие энтропийных факторов часто приводит к такому ускорению не сопряженных с переносом протона стадий образования и разрыва связей, что перенос протона становится лимитирующим [15].

Поскольку между специфическим и общим кислотным катализом четкую границу провести невозможно, общий катализ будет наблюдаться каждый раз, когда концентрация общей кислоты достигнет достаточно высокого уровня по сравнению с концентрацией ионов гидроксония. Например, в реакции эпихлоргидрина с иодидом натрия, протекающей в присутствии уксусной кислоты и сопровождающейся раскрытием этиленоксидного кольца, повышение концентрации кислоты приводит к переходу от специфического к общему кислотному катализу [13]. В реакции гидролиза этилортоформиата, протекающей в водном растворе уксусной кислоты, наблюдается специфический катализ ионами гидроксония, однако при замене реакционной среды на водно-диоксановый раствор уксусной кислоты последняя выступает уже в роли общего кислотного катализатора. Причина этого явления заключается в том, что в водно-диоксановой среде отношение $[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}]/[\text{H}_3\text{O}^+]$ примерно в 1000 раз выше, чем в воде, вследствие сдвига pK_a уксусной кислоты [16].

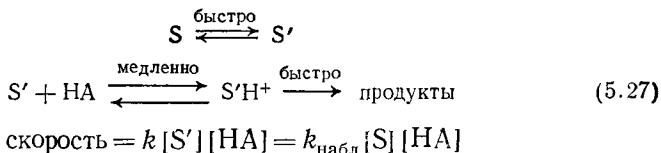
5.6. Механизмы общего кислотного и общего основного катализа

Общий кислотно-основной катализ, имеющий широкое распространение в органической химии (см. табл. 5.3—5.5), может быть представлен следующими кинетическими схемами. В

простейшем случае реакция, катализируемая общей кислотой, включает лимитирующую стадию переноса протона и последующую быструю стадию распада:



Лимитирующая стадия переноса протона может осуществляться также после стадии ковалентной перестройки с участием тяжелых (по сравнению с атомом водорода) атомов:

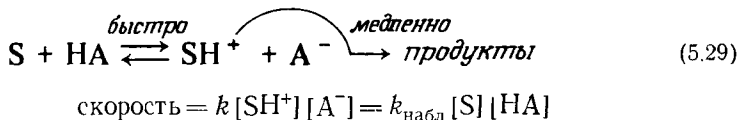
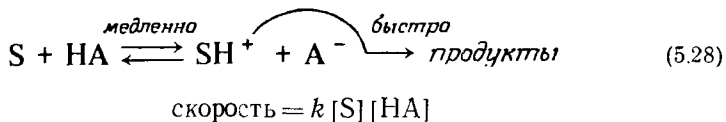


где

$$k_{\text{набл}} = k K_{\text{ривн}}$$

Важно отметить, что в каждой из этих реакций лимитирующей стадией является только стадия переноса протона.

Перенос протона может происходить одновременно с ковалентными перестройками, в которых принимают участие тяжелые атомы. При этом возможны два механизма: 1) перенос протона и ковалентная перестройка осуществляются при непосредственном взаимодействии [уравнение (5.28)]; 2) лимитирующий перенос протона и ковалентная перестройка осуществляются после установления прототропного равновесия [уравнение (5.29)]:

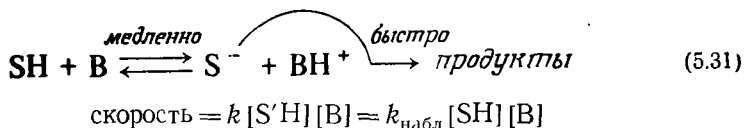
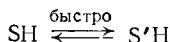
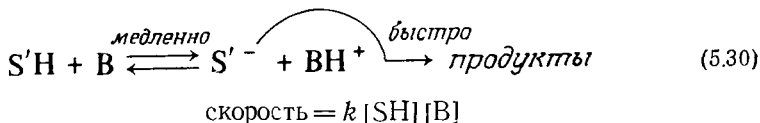


где

$$k_{\text{набл}} = k K_{\text{равн}}$$

В реакции часто принимает участие вторая молекула субстрата; в этом случае перед протеканием реакций (5.26) — (5.29) может иметь место стадия образования комплекса из двух или трех молекул реагента.

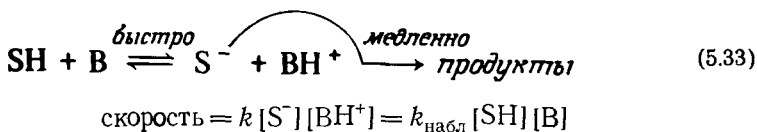
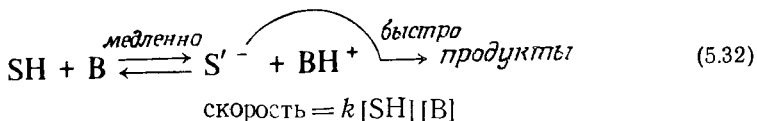
Механизмы общего основного катализа могут быть представлены уравнениями (5.30) — (5.33), которые аналогичны уравнениям (5.26) — (5.29). Уравнения (5.30) и (5.31) соответствуют реакциям, в которых лимитирующая стадия представляет собой перенос протона в чистом виде. Стадии переноса протона может предшествовать стадия ковалентной перестройки с участием тяжелых атомов.



где

$$k_{\text{набл}} = kK_{\text{равн}}$$

В уравнениях (5.32) и (5.33) лимитирующая стадия включает как перенос протона, так и ковалентную перестройку с участием тяжелых атомов. Эти механизмы различаются тем, что в схеме (5.33) на первой стадии устанавливается протонное равновесие.



где

$$k_{\text{набл}} = kK_{\text{равн}}$$

Приведенные в табл. 5.3—5.5 примеры общего катализа разделены на два типа: 1) реакции, сопровождающиеся переносом протона на атом или с атома углерода, и 2) реакции, сопровождающиеся переносом протона на атомы или с атомов азота, кислорода и серы. Как отмечалось в гл. 2, перенос протона в чистом виде может выступать в роли лимитирующей стадии

Таблица 5.3. Примеры общекислотного катализа^а, для которых имеются большие реакционные серии

Перенос протона на атом углерода

разложение диазоуксусного эфира
ион нитрометана + H^+
ион нитроэтана + H^+
разложение азодикарбоната
енолят-ион ацетилацетона + H^+
гидратация *п*-метокси- α -метилстирола
расщепление связи $\text{C}-\text{Hg}$
гидратация мезитилоксида и кротонового альдегида
присоединение H_2O к ацетиленовым тиоэфирам
реакции обмена атома водорода в ароматических соединениях

Перенос протона от атома углерода

нодирование ацетона
кето-енольная таутомеризация
бромирование нитрометана
бромирование ацетоуксусного эфира

Присоединение по карбонильной группе и обратные реакции

деполимеризация дигидроксиацетона
дегидратация гидрата ацетальдегида
образование оснований Шиффа
гидролиз оснований Шиффа
образование семикарбазона
карбонильное соединение + анилина
карбонильное соединение + H_2O , RON
карбонильное соединение + тиомочевина
образование оксимов
присоединение бисульфита
образование нитрона
присоединение тиолов
образование фенолгидразонов
гидролиз ортоэфиров
гидролиз *N*-арилглюкозаминов
гидратация 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида
конденсация триозы
реакции в кристаллах льда

Реакции с участием производных карбоновых и фосфорной кислот

этерификация уксусной кислоты метанолом
гидролиз фосфатов
расщепление гидроксамовой кислоты гидроксиламином
гидролиз пиперазин-2,5-диона
этерификация
гидролиз амидов
расщепление амидов гидроксиламином

Прочие реакции

расщепление связи $\text{C}-\text{B}$
расщепление связей $\text{C}-\text{Sn}$
гидролиз NaBH_4
реакции нуклеофильного замещения и элиминирования в ароматическом кольце

^а По данным работы [11].

Таблица 5.4. Примеры общего основного катализа^a, для которых имеются большие реакционные серии

Перенос протона от атома углерода

бромирование кетонов

обмен водородных атомов в изомаляном альдегиде

разложение нитрида (перенос протона не с атома углерода, а с атома азота)

галогенирование, изомеризация и дейтериевый обмен многочисленных органических соединений, содержащих кислотный атом водорода, и рацемизация таких соединений, если кислотный атом водорода связан с асимметричным атомом

альдольная конденсация

конденсация глициринового альдегида и диоксиацетона

трансаминирование

Присоединение по карбонильной группе

гидролиз оснований Шиффа

образование циангидринов

образование семикарбазонов

образование фенилгидразонов

сольволиз нитростирола

конденсация формальдегида и тетрагидрофолиевой кислоты

Замещение в ароматическом кольце

нуклеофильное замещение в ароматическом кольце

электрофильное замещение в ароматическом кольце

Нуклеофильные реакции (в основном с участием производных карбоновых кислот)

сольволиз тетрабензилпрофосфата

аммонолиз фенилацетата

гидролиз смешанного ангидрида фосфорной и угольной кислот

гидратация диоксида углерода

гидролиз ангидрида Лейка

гидролиз этилтрифтороацетата

гидролиз лактонов и амидов

аминолиз сложных эфиров и тиоэфиров

гидролиз комплекса кобальта с глициновым эфиром

этаноллиз этилтрифторацетата

гидролиз енольных эфиров γ -фенилтетраоновой кислоты

гидролиз фенилацетатов

гидролиз ангидридов

гидроксиламинолиз сложных эфиров

гидролиз ацилцианидов

гидролиз ацетилфторида

нуклеофильные реакции с участием N-ацетилмидазола

гидролиз иона 1-ацетил-3-метилмидазолия

гидролиз сложных эфиров

аминолиз фенилацетатов

расщепление сложных эфиров имидазолом

аминолиз ацетилфосфата

аминолиз имидаэфиров

гидролиз метилэтиленфосфата

гидролиз трифторацетанилида

гидролиз N-метилтрифторацетанилида

расщепление сложных эфиров гидразином

гидролиз аниона аспирина

S—N-ацильный перенос

расщепление углерод-углеродных связей

гидролиз N-ацилмидазолов

гидролиз амидинов

Продолжение таблицы 5.4

Прочие реакции

циклизация 4-хлорбутанола

гидролиз 4(5)-гидроксиметилимидазола

расщепление связи кремний — кислород

присоединение HSiCl_3 к ацетилену^a По данным работы [11]

в реакциях первой группы, тогда как в реакциях второй группы это, по-видимому, невозможно.

Механизмы, описываемые уравнениями (5.26) — (5.29), во многом неоднозначны. Во всех этих механизмах, за исключением уравнения (5.29), общий кислотный катализатор выступает в роли донора протона. Механизм (5.29), однако, представляет собой по сути комбинацию катализа ионом гидроксония и общим основанием или нуклеофилом.

Механизмы общего основного катализа неоднозначны в еще большей степени. Все приведенные механизмы общего основного катализа, за исключением механизма (5.29), можно с равным успехом рассматривать как описывающие реакции нуклеофильного катализа. Механизм (5.29), представляющий собой единственное исключение, является по сути комбинацией общего кислотного и специфического основного катализа, поскольку в водном растворе благодаря существованию равновесия $\text{B} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{BH}^+ + \text{OH}^-$ сочетания $[\text{B}][\text{H}_2\text{O}]$ и $[\text{BH}^+][\text{OH}^-]$ кинетически эквивалентны.

Установление критериев для разграничения возможных механизмов — важнейшая проблема при изучении общего кислотного и общего основного катализа. Можно выделить три основных типа возможных неоднозначностей:

1. Выполняет ли катализатор функции переносчика протона или является нуклеофилом?
2. В какой стадии многостадийного процесса принимает участие катализатор?

Таблица 5.5. Примеры общего кислотно-основного катализа^a, для которых имеются большие реакционные серии

Реакция

гидролиз диизопропилфторфосфата

аминолиз сложных тиоэфиров

мутаротация глюкозы

гидратация ацетальдегида

енолизация кетонов

обмен водородных атомов в амидах

^a По данным работы [11]

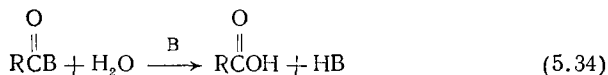
3. Каково расположение протона в главном переходном состоянии?

Эти вопросы рассматриваются в разд. 5.7 и 5.8.

5.7. Сравнение общего основного и нуклеофильного катализа

Нередко возникает вопрос о том, выполняет ли катализатор функцию переносчика протона или нуклеофильного агента. Особенно сильно эта неоднозначность проявляется в реакциях с участием производных карбоновых кислот, поскольку в таких реакциях наблюдается одновременно и общесновной, и нуклеофильный катализ. Чтобы показать, каким образом решается эта проблема, рассмотрим методы, применяемые при изучении таких реакций с целью отличить общий основной катализ от нуклеофильного [11].

1. Если реакция катализируется уходящей группой, то катализ является скорее общесновным, чем нуклеофильным. Так, например, протекание реакции (5.34) невозможно объяснить нуклеофильной атакой производного карбоновой кислоты веществом В, поскольку в противном случае в результате реакции не наблюдалось бы никакого химического превращения, а происходила бы лишь регенерация исходного вещества.



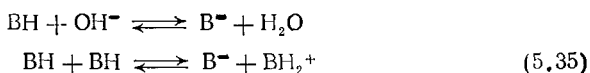
Следовательно, вещество В выступает в роли общего основного катализатора. Примерами реакций, катализируемых уходящей группой, могут служить гидролиз уксусного ангидрида под действием ацетат-ионов, гидролиз и тиолирование N-ацетилимидазола под действием имидазола и гидролиз ацетилфторида под действием фторид-ионов. Этот механистический критерий является, по-видимому, наиболее строгим для различения общего основного и нуклеофильного катализа.

2. Если в катализе участвует вторая молекула нуклеофильного агента, то имеет место общий основной катализ. Первая молекула этого агента может выступать в роли нуклеофильного катализатора или обычного нуклеофила, что можно определить, анализируя продукты реакции. Что касается второй молекулы, то она уже не может действовать как нуклеофильный катализатор или нуклеофил, а выступает в качестве общего основного катализатора.

Применение этого подхода, однако, сопряжено с определенными осложнениями. Дело в том, что влияние второй молекулы

нуклеофила на скорость реакции обычно проявляется только при очень высокой концентрации нуклеофила, вызывающей изменение свойств среды, что может приводить к искажению истинных кинетических характеристик реакции.

Кроме того, молекула нуклеофила может принимать участие в равновесных процессах типа



Поэтому не исключена возможность того, что в действительности реакция протекает с участием не ВН , а В^- , или что в реакции участвуют не две молекулы ВН , а частицы В^- и ВН_2^+ . Последний из этих двух вариантов может быть исключен из рассмотрения в том случае, если вычисленная константа скорости реакции субстрата с частицами В^- и ВН_2^+ превышает диффузионный предел.

3. Если с помощью методов химической идентификации удастся доказать, что образующееся на промежуточной стадии соединение представляет собой промежуточный продукт нуклеофильного катализа, а кинетика всего процесса подчиняется закономерностям, характерным для реакций, катализируемых нуклеофилами, то имеет место не общий основной, а нуклеофильный катализ. Для регистрации промежуточного продукта могут быть использованы прямые методы наблюдения за его образованием и распадом либо обработка реакционной смеси каким-либо реагентом, образующим с промежуточным продуктом устойчивое соединение, которое можно выделить и охарактеризовать. Например, в случае гидролиза *n*-нитрофенилацетата, катализируемого имидазолом, за образованием и распадом *N*-ацетилимидазола можно следить спектрофотометрически на длине волны 243 нм, соответствующей максимуму поглощения этого соединения. Результаты, полученные этим способом, полностью удовлетворяют механизму двухстадийного нуклеофильного катализа [17].

Напротив, если с помощью независимых методов (непосредственное наблюдение или фиксация и выделение промежуточного продукта) не удастся зарегистрировать образование промежуточного соединения, то можно полагать, что имеет место общий основной катализ. Например, реакция гидролиза *n*-хлорфенилацетата под действием ацетат-ионов протекает по механизму общего основного катализа, поскольку обработка реакционной смеси анилином (стандартный реагент для связывания уксусного ангидрида) не приводит к фиксации уксусного ангидрида, который должен был бы образовываться в случае нуклеофильного катализа.

4. Различить механизмы общеосновного и нуклеофильного катализа можно также по виду графика бренстедовской зависимости, построенной для ряда нуклеофилов или оснований. В случае общего основного катализа точки, соответствующие разным основаниям, независимо от структуры последних в координатах Бренстеда ложатся, за редким исключением, на одну прямую. Напротив, на графике зависимости бренстедовско-

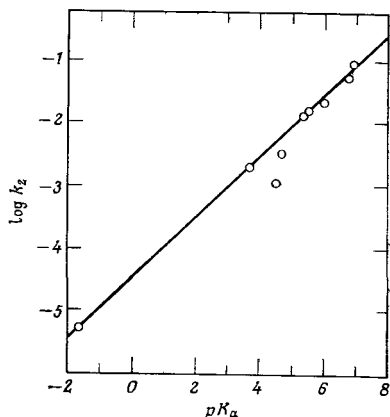


Рис. 5.8. Бренстедовская зависимость для реакции гидролиза этилдихлор-ацетата, катализируемой общими основаниями. Статистические поправки не вводились. Из работы: *Jencks W. P., Carriuolo J., J. Am. Chem. Soc., 83, 1747 (1961). © 1961 by the American Chemical Society.*

го типа, построенном для ряда нуклеофильных катализаторов, могут наблюдаться значительные отклонения, связанные с различиями в стерических характеристиках молекул нуклеофилов и в природе нуклеофильных атомов. В качестве примера на рис. 5.8 и 5.9 представлены соответственно бренстедовские зависимости для истинного общего основного катализа (гидролиз этилдихлор-ацетата) и реакций *p*-нитрофенилацетата с различными нуклеофилами. В последнем случае далеко не все реакции относятся к разряду каталитических*. Рассмотрим в качестве конкретного примера реакции, протекающие в присутствии пиридина и ацетат-иона. По своим основным свойствам пиридин и ацетат-

ион эквивалентны, поэтому на бренстедовской зависимости для общего основного катализа соответствующие им точки совпадают. Однако по нуклеофильной активности пиридин превосходит ацетат-ион по крайней мере в тысячу раз, что типично для азотсодержащих и оксианионных нуклеофилов одинаковой основности. Поэтому на графике зависимости бренстедовского типа для нуклеофильных реакций расстояние между соответствующими точками очень велико. Аналогичная картина наблюдается для другой пары нуклеофилов — имидазола (азотсодержащий нуклеофил) и иона однозамещенного фосфата (оксианионный нуклеофил). Таким образом, для общего основного катализа характерны бренстедовские зависимости типа изображен-

* Разброс точек для каталитических и некаталитических реакций одинаков.

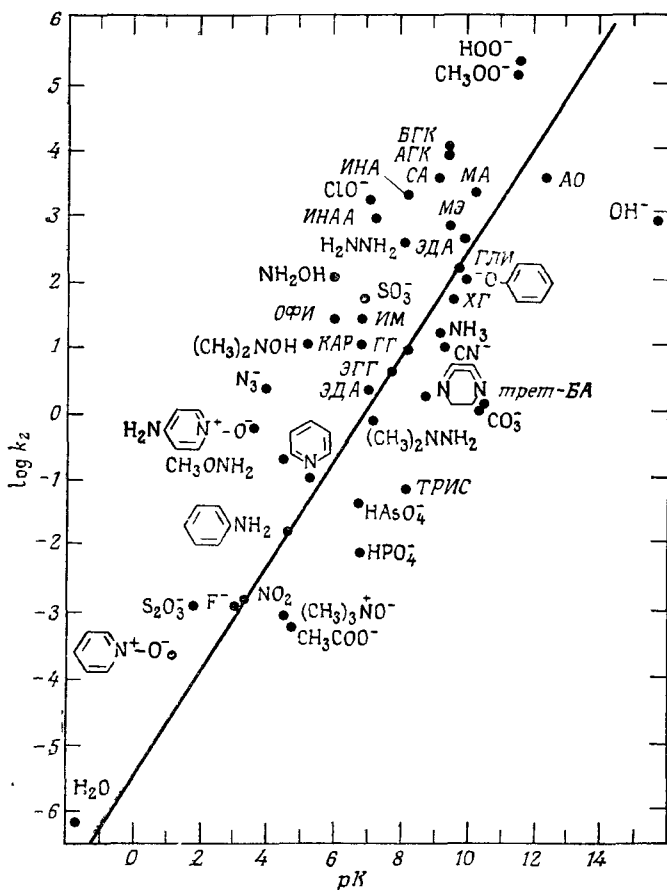


Рис. 5.9. Зависимость константы скорости реакции *n*-нитрофенилацетата с различными нуклеофильными агентами от их основности (водный раствор, 25 °С). Сокращения: АГК — ацетогидроксамовая кислота; АО — ацетоксим; БГК — *n*-бутиригидроксамовая кислота; КАР — карнозин; ХГ — хлоральгидрат (30 °С); ЭДА — этилендиамин, ЭЭГ — этиловый эфир глицина, ГГ — глицилглицин, ГЛИ — глицин; Им — имидазол, ИНА — изонитрозоацетон; ИНАА — изонитрозоацетилацетон; МА — меркаптоацетат натрия; МЭ — меркаптоэтанол; ОФИ — *N*-оксифталиимид; СА — салицилальдоксим; *трет*-БА — *трет*-бутиламин; ТРИС — трис(оксиметил)аминометан. Статистические поправки не вводились. Из работы: *Jencks W. P., Carriuolo J., J. Am. Chem. Soc., 82, 1779 (1960).* © 1960 by the American Chemical Society.

ной на рис. 5.8, где основаниям одинаковой силы соответствуют одинаковые каталитические константы. Напротив, для нуклеофильного катализа характерны такие зависимости бренстедовского типа, как на рис. 5.9, где каждой паре (N и O) катали-

затов равной основности соответствуют сильно различающиеся каталитические константы*).

Наклон графика бренстедовской зависимости для нуклеофильного катализа обычно больше, чем для общего основного [14]. Так, например, в рассмотренных выше примерах наклон в случае реакций нуклеофилов с *n*-нитрофенилацетатом равен 0,68, а в случае гидролиза этилдихлорацетата под действием общих оснований 0,3. Кроме того, в случае общего основного катализа наклон графика бренстедовской зависимости не может быть больше единицы (см., однако, разд. 5.3), тогда как в случае нуклеофильного катализа это ограничение отсутствует.

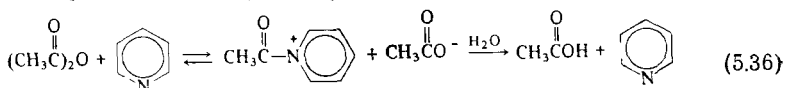
5. Из каталитического закона Бренстеда следует, что стерические затруднения должны играть менее заметную роль в общем основном катализе, чем в нуклеофильном [14]. Действительно, общий основной катализ осуществляется через отрыв протона, тогда как нуклеофильный — через атаку углеродного атома. Ясно, что стерические требования, предъявляемые к реагентам, в первом случае являются менее строгими, чем во втором. Стерические затруднения в нуклеофильном катализе особенно наглядно можно проиллюстрировать на примере катализируемого пиридином гидролиза **уксусного ангидрида**: если пиридин является эффективным катализатором этой реакции, то такие соединения, как 2-пиколин (2-метилпиридин), 2,6-лутидин (2,6-диметилпиридин) и 2,4,6-коллидин (2,4,6-триметилпиридин), вообще не обладают каталитическим действием. Более того, в реакции сольволиза эфиров пиррофосфорной кислоты 2,6-лутидин выступает в роли общего основного катализатора.

6. Другим следствием из каталитического закона Бренстеда является то, что нуклеофил, обладающий α -эффектом, т. е. повышенной нуклеофильностью благодаря наличию в его молекуле двух расположенных рядом атомов с неподеленными электронными парами, представляет собой очень хороший нуклеофильный катализатор, но всего лишь средний **общий основной катализатор**. Например, гидроксид-ион является более сильным основанием, чем гидропероксид-ион, однако последний обладает более сильными нуклеофильными свойствами, и в некоторых реакциях нуклеофильного замещения это различие в

* Различие в нуклеофильной активности между пиридином и ацетат-ионом в действительности может превышать 10^3 раз, поскольку, как указывалось выше, по отношению к *n*-нитрофенилацетату ацетат-ион выступает в роли общего основного катализатора, а пиридин — в роли нуклеофильного катализатора. Это различие находится в противоречии с предположением о постоянстве механизма, которое было негласно использовано в настоящем обсуждении.

нуклеофильной активности может достигать 10^4 раз [18]. Следовательно, сравнивая реакционную способность этих двух частиц в реакции с каким-либо субстратом, можно отличить нуклеофильный механизм от общего основного, в том числе и для каталитических процессов. Этот способ различения основан на том факте, что в реакциях переноса протона α -эффект не проявляется.

7. Для того чтобы отличить общий основной катализ от нуклеофильного, может быть использован также эффект общего иона. Например, скорость катализируемого пиридином гидролиза уксусного ангидрида [19] [уравнение (5.36)] существенно снижается при добавлении ацетат-ионов; следовательно, пиридин здесь выступает в роли нуклеофильного катализатора. Такое замедление реакции указывает на образование промежуточного соединения, находящегося в равновесии с исходными веществами. Лимитирующей стадией процесса является гидролиз этого промежуточного соединения.



Аналогичным образом можно показать, что катализируемый имидазолом гидролиз трифторэтилацетата ингибируется трифторэтанолам, однако имидазол не оказывает ингибирующего действия на реакцию гидролиза ацетилимидазола в присутствии ацетат-ионов. Непосредственный метод проверки состоит во введении радиоактивной (или какой-либо другой) метки в молекулу исходного вещества посредством общего иона. Этот способ был также использован для изучения катализируемого пиридином гидролиза уксусного ангидрида, и полученные результаты подтвердили вывод о том, что в данном случае имеет место не общий основной, а нуклеофильный катализ.

8. Для того чтобы отличить общий основной катализ от нуклеофильного, можно использовать (хотя и с осторожностью) метод, основанный на применении в качестве растворителя D_2O и наблюдении возникающих при этом изотопных эффектов. Например, при гидролизе *п*-нигрофенилацетата в присутствии имидазола изотопный эффект растворителя $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1,0$ [11]. В случае же катализируемого имидазолом гидролиза этилдихлорацетата изотопный эффект растворителя равен 3,0. Этот результат свидетельствует о том, что в первом случае имидазол действует как нуклеофильный катализатор, а во втором — как общий основной, что согласуется с выводами, полученными выше на основании других критериев. В нуклеофильной реакции изотопные эффекты не должны проявляться,

тогда как в общей основной реакции, где лимитирующей стадией является перенос протона, они должны быть весьма значительны из-за различий в величине энергии нулевых колебаний химических связей, образованных с участием протона и дейтрона (см. разд. 5.4). Следует, однако, иметь в виду, что в реакциях, скорость которых не лимитируется стадией переноса протона, могут наблюдаться значительные вторичные изотопные эффекты, обусловленные различиями в сольватации исходного и переходного состояний. Кроме того, в некоторых реакциях, катализируемых общими кислотами и основаниями и включающих стадию переноса протона, первичный изотопный эффект может быть незначительным или не проявляться вовсе (см. ниже). Поэтому этот критерий должен применяться только в сочетании с другими доказательствами.

9. В некоторых случаях, чтобы отличить общий основной катализ от нуклеофильного, полезно проводить анализ конечных продуктов. В реакциях гидролиза, протекающих в присутствии имидазола по механизму нуклеофильного катализа, в качестве промежуточного продукта образуется нестабильный четвертичный аммониевый ион. Если же в аналогичной реакции вместо имидазола использовать его нуклеофильный аналог — анилин, то в результате образуется аниlid, но уже не в качестве промежуточного соединения, а в качестве устойчивого продукта. Следовательно, в сочетании с имидазолом анилин можно применять для проверки каталитического механизма. Наоборот, если имидазол действует как общее основание, приводя к образованию продукта гидролиза, то такой же продукт должен возникать и под действием анилина. Применимость этого критерия ограничивается допущением об идентичности реакционных механизмов с участием имидазола и анилина, которое не всегда является оправданным.

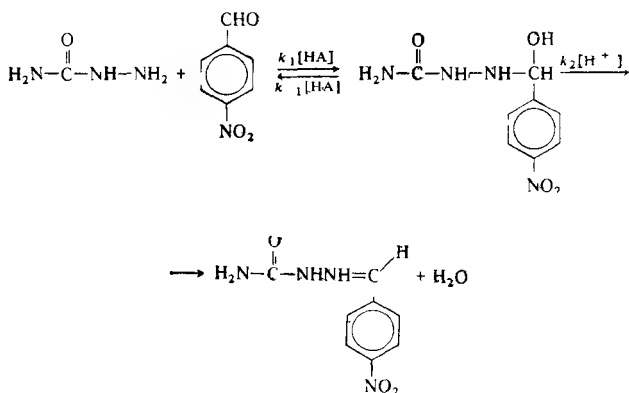
5.8. Установление каталитической стадии в многостадийных процессах

При изучении механизма многостадийных реакций одна из проблем состоит в выявлении той стадии, на которой осуществляется общий катализ. Можно привести много примеров многостадийных реакций, ускоряемых по механизму общего кислотного-основного катализа. Наиболее известными из них являются следующие:

1. Присоединение к карбонильной и иминогруппам [20].
2. Нуклеофильные реакции с участием производных карбоновых кислот [21].
3. Реакции замещения ароматических соединений [22].

Мы не будем подробно останавливаться на экспериментальных доказательствах механизмов многостадийных реакций (если только они не имеют прямого отношения к катализу), а обратимся к вопросу об установлении каталитической стадии.

Для иллюстрации рассмотренных выше принципов удобно воспользоваться в качестве примера реакциями присоединения к карбонильной группе, поскольку они часто встречаются при протекании биологически важных процессов. Результаты приводимого ниже анализа, конечно, не могут быть распространены на все, без исключения, реакции карбонильного присоединения, однако сам ход рассуждений является типичным при изучении механизма. Рассмотрим реакцию семикарбазида с карбонильным соединением:

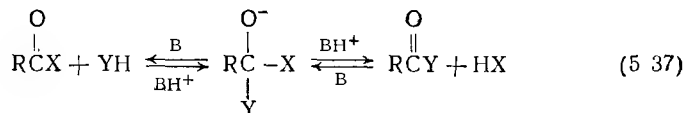


Если эту реакцию проводить при pH 3,27, то ее скорость будет лимитироваться стадией нуклеофильной атаки карбонильного соединения амином, протекающей по механизму общего кислотного катализа. Этот вывод следует из данных, представленных на рис. 5.10. При постоянном значении pH, равном 3,27, скорость реакции линейно возрастает с увеличением концентрации муравьиной кислоты. Если же использовать пропионовую кислоту при более высоком значении pH 4,10, то добавление кислоты сначала приводит к ускорению процесса, но затем скорость реакции перестает изменяться (рис. 5.10) [23].

Причина этого на первый взгляд непонятного явления состоит в том, что под действием катализатора скорость первой стадии реакции сильно возрастает и становится выше скорости второй стадии. В результате общая скорость реакции приближается к скорости стадии дегидратации. Такая «смена механизма» представляет собой достаточно широко распространенное явление.

Симметричные ступенчатые процессы

Наиболее наглядный пример симметричного каталитического расщепления промежуточного тетраэдрического соединения дает реакция этанолиза этилтрифторацетата, протекающая по механизму общего основного катализа:



Образующееся в этой реакции тетраэдрическое промежуточное соединение должно подвергаться симметричному расщеплению

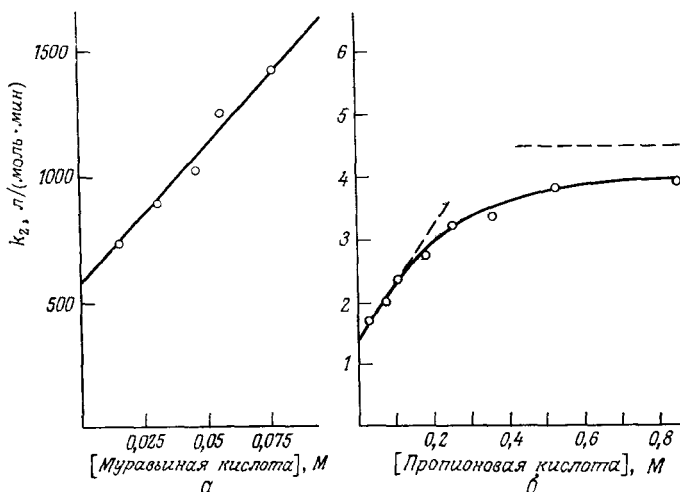


Рис. 5.10. а — общий кислотный катализ муравьиной кислотой реакции образования семикарбазона *p*-нитробензальдегида при pH 3,27; б — общий кислотный катализ пропионовой кислотой реакции образования семикарбазона ацетона при pH 4,10. Горизонтальной штриховой линией обозначена скорость стадии дегидратации карбиноламина при данном значении pH [23].

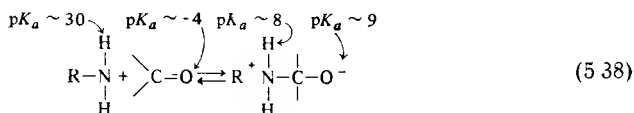
независимо от наличия катализатора. Исходя из симметричности самой реакции, а также из того обстоятельства, что общий кислотный и общий основной катализ должны быть взаимно обратимы, можно записать уравнение (5.37). Этой же схемой должны описываться другие реакции, характеризующиеся симметрией сходного типа. В качестве примера можно привести катализируемую общим основанием реакцию гидролиза этилтрифторацетата, скорость которой не зависит от pH в диапазоне от 1 до 5.

Интересным свойством симметричных реакций такого типа является то, что они характеризуются первым порядком по катализатору, хотя и образование, и распад тетраэдрического промежуточного соединения представляют собой каталитические процессы. Этот вывод следует из того факта, что лимитирующей может быть только одна из стадий (в противном случае будет наблюдаться неравенство кинетических констант). Если бы эта реакция протекала по тому же самому каталитическому механизму, но без образования промежуточного соединения, то наблюдался бы второй порядок по катализатору, поскольку в этом случае процессы присоединения и отщепления происходили бы одновременно. Наличие первого порядка по общему основанию не может служить, однако, критерием, на основании которого можно отличить ступенчатый процесс от одностадийной реакции с участием одной молекулы основания, поскольку с точки зрения кинетического описания эти системы идентичны [22].

5.9. Принудительный общий кислотно-основной катализ

Наиболее распространенный механизм катализа химических и биохимических реакций включает одну или несколько стадий переноса протона. То же самое можно сказать и о ферментативных реакциях, которые также часто включают стадии общего основного или общего кислотного катализа.

Общий кислотно-основной катализ в реакциях карбонильного присоединения и в других подобных процессах обеспечивается за счет резкого и сильного изменения pK_a реагирующих групп. Кислотность амина возрастает не менее чем на 22 единицы pK_a , а основность карбонила — на 13 единиц pK_a , в результате чего происходит общий катализ карбонильного присоединения и сходных реакций, сопровождающихся образованием неустойчивых промежуточных соединений и переходных состояний. Ускорение при этом достигается либо путем фиксации промежуточных соединений, либо за счет стабилизации переходных состояний, либо путем протекания реакции в обход этих состояний.

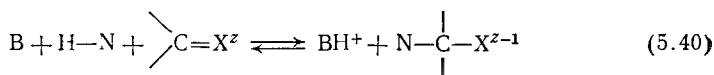
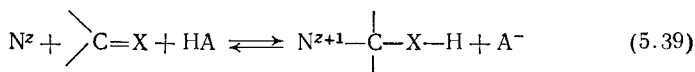


Неясным остается вопрос о том, почему только некоторые реакции такого типа ускоряются по механизму общего кислотно-основного катализа и каковы движущая сила и предельная эффективность такого катализа. В некоторых реакциях катализ

должен иметь место вследствие специфических свойств нестабильных промежуточных соединений (см. обзор [24]). Изучение таких реакций позволяет частично ответить на поставленные выше вопросы и глубже понять природу общего кислотно-основного катализа.

Реакции типа (e-s) и (n-s)

Общий кислотно-основной катализ вышеупомянутых реакций может быть представлен реакциями с-типа [уравнение (5.39)] и реакциями п-типа [уравнение (5.40)]. В реакциях e-типа катализатор отдает протон электрофильному реагенту в одном направлении и осуществляет отрыв протона в противоположном направлении. В реакциях п-типа роль катализатора состоит в ускорении процесса переноса протона на молекулу нуклеофильного реагента N—H или от нее. В реакциях типа e-s и n-s

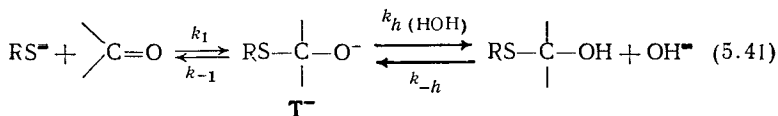


(символ s обозначает медленный перенос протона, от английского слова slow — медленный) величина pK_a первоначально образующегося тетраэдрического промежуточного соединения такова, что немедленная стабилизация этого соединения за счет переноса протона на растворитель или с растворителя оказывается невозможной. Точнее, в реакциях e-s-типа соединение $N^{z+1} - R_2C - XH$ имеет pK_a ниже 14, а в реакциях n-s-типа соединение $NH^{z+1} - R_2C - X$ имеет pK_a выше 0.

Стабилизация путем простого переноса протона

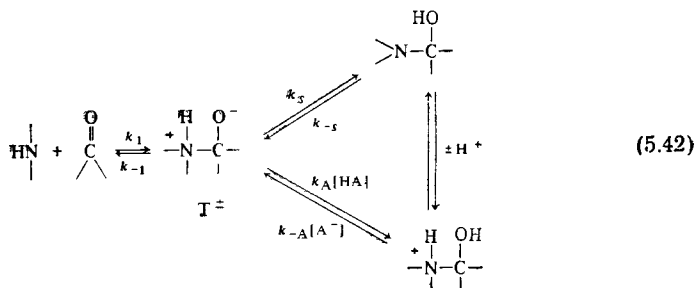
Если отрыв нуклеофила происходит быстрее, чем первоначально образующееся тетраэдрическое промежуточное соединение стабилизируется за счет переноса протона с участием растворителя, то имеет место катализ общими кислотами или основаниями. О таких реакциях, в которых образование устойчивого продукта возможно только при наличии переноса протона, говорят, что они протекают по механизму *принудительного* общего кислотно-основного катализа. Примером реакции e-s-типа является присоединение тиоловых анионов к карбонильной группе [уравнение (5.41)]. Скорость, с которой осуществляется стабилизация анионного тетраэдрического проме-

жуточного соединения T^- путем переноса протона от растворителя, зависит от его основности и определяется выражением



$k_h = k_{-h}K_w/K_a$, где K_a — константа кислотной диссоциации полуацетала, а k_{-h} — константа скорости контролируемого диффузией отрыва протона под действием гидроксид-иона, равная приблизительно 10^{10} л/(моль·с). Присоединение слабоосновного аниона метилмеркаптоацетата к ацетальдегиду осуществляется по механизму общего кислотного катализа, поскольку образующееся на первой стадии неустойчивое тетраэдрическое промежуточное соединение распадается с образованием исходных веществ со скоростью ($k_{-1} \simeq 2 \cdot 10^8$ с $^{-1}$), сравнимой со скоростью его стабилизации путем отрыва протона от молекулы воды (исходя из значения $pK_a = 12,4$ для этого промежуточного соединения, $k_h \simeq 2 \cdot 10^8$ с $^{-1}$). Следовательно, контролируемое диффузией протонирование соединения T^- при столкновениях с присутствующими в низкой концентрации молекулами входящей в состав буфера кислоты обеспечивает дополнительный путь к образованию продукта за счет стабилизации анионного промежуточного соединения, что приводит к возрастанию наблюдаемой скорости. Отрыв более основного этантиольного аниона происходит медленнее ($k_{-1} = 5 \cdot 10^8$ с $^{-1}$), так что анионное промежуточное соединение, раз образовавшись, уже не распадается на исходные вещества, а отрывает протон от молекулы воды ($k_h = 7 \cdot 10^8$ с $^{-1}$), и вся реакция является некаталитической.

Если в молекуле атакующего нуклеофила имеется протон, приобретающий кислотные свойства при образовании промежуточного соединения, то осуществляемый с участием растворителя перенос протона происходит, по-видимому, по механизму «протонного перескока» с константой скорости $k_s \simeq 10^6 - 10^8$ с $^{-1}$. Так, цвиттер-ионное промежуточное соединение $T^\pm$, возник-



кающее в результате нуклеофильной атаки *n*-хлорбензальдегида метоксиамином [уравнение (5.42)], вследствие своей сравнительно низкой основности отрывает протон от растворителя с небольшой скоростью ($k_h \approx 3 \cdot 10^4 \text{ с}^{-1}$). Поэтому стабилизация этого соединения достигается иным путем, а именно по механизму протонного перескока, протекающего, вероятно, с участием молекул растворителя с константой скорости $k_s = 6 \cdot 10^6 \text{ с}^{-1}$. Поскольку распад промежуточного соединения с образованием исходных веществ происходит быстрее ($k_{-1} = 3 \cdot 10^8 \text{ с}^{-1}$), добавленная кислота будет оказывать каталитическое действие благодаря стабилизации этого промежуточного соединения путем протонирования. Более устойчивое промежуточное соединение, образующееся при реакции между триметиламином и формальдегидом (более основной амин и более реакционно-способный альдегид), распадается на исходные вещества с меньшей скоростью ($k_{-1} = 3,4 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$). В этом случае катализ стабилизацией отсутствует, поскольку каждая образующаяся молекула промежуточного соединения отрывает протон от молекулы воды.

В табл. 5.6 приведены примеры реакций, катализируемых по механизму *e-s*, или по соответствующему механизму *n-s*, при котором промежуточное соединение стабилизируется за счет отрыва протона под действием входящего в состав буфера основания. Важным свойством таких реакций является то,

Таблица 5.6. Примеры реакций^а, катализируемых за счет стабилизации промежуточного соединения

Реагенты	Реакции
RNH ₂ плюс альдегиды имины циановая кислота сложные эфиры сложные тиоэфиры ацетилимидазол и ацетилтриазол формамидин	Образование карбиноламина Трансиминирование Синтез мочевины Аминолиз сложных эфиров Аминолиз сложных тиоэфиров Аминолиз амидов
тринитробензолы	Модель метинтетрагидрофурфурилового спирта Нуклеофильное замещение в ароматическом кольце
триарилкарбониевые ионы	Присоединение к атому углерода
RS ⁻ + альдегиды	Образование полутиацеталей
RON + сложные тиоэфиры	Алкололиз сложных тиоэфиров
RON + амиды	Алкололиз амидов
C ⁻ + альдегиды	Альдольная конденсация

^а По данным работы [24].

что их характеристики (такие, как взаимосвязь структуры и реакционной способности, изотопные эффекты) зависят только от константы равновесия образования тетраэдрического промежуточного соединения и константы скорости переноса протона и не зависят от константы скорости стадии нуклеофильной атаки. Ниже рассмотрены примеры экспериментального проявления катализа этого типа.

При катализе сравнительно сильными кислотами и основаниями бренстедовские параметры α и β близки к нулю. Дело в том, что скорость стабилизации промежуточного соединения в этом случае контролируется диффузией и не зависит от pK_a катализатора, поскольку перенос протона оказывается в высшей степени энергетически выгодным процессом. Этот эффект наблюдается в реакции присоединения метоксинамина к *p*-метоксибензальдегиду, катализируемой аминами с pK_a 7 (см. рис. 6.1). При увеличении pK_a катализирующей кислоты, когда перенос протона становится энергетически менее выгодным, наклон графика бренстедовской зависимости приближается к предельной величине $\alpha=1,0$, следуя «кривой Энгена» для простых реакций переноса протона (см. рис. 2.2); здесь скорость стадии переноса протона приближается к диффузионному пределу в обратном смысле. Излом на кривой ($\Delta pK_a=0$) соответствует условиям, когда pK_a катализатора совпадает с pK_a протонированного промежуточного соединения. Действительно, наблюдаемая точка излома лежит при pK_a 8,6, что близко к значению pK_a промежуточного соединения, равного приблизительно 9,1. Точки, соответствующие протону и гидроксид-иону, обнаруживают 10—50-кратное положительное отклонение от таких кривых, поскольку для них диффузионный предел процесса переноса протона лежит выше. Несмотря на свою простоту, вывод о совпадении графика бренстедовской зависимости и кривой Энгена не является тривиальным. Такое совпадение обусловлено во многом различиями в поведении разных катализаторов.

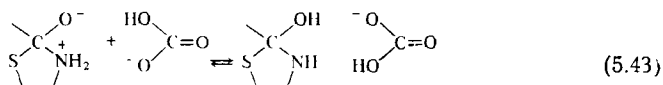
При увеличении концентрации буфера скорость реакции присоединения метилмеркаптоацетата к ацетальдегиду [уравнение (5.41)] сначала возрастает, а затем, когда кислоты НА становится достаточно для стабилизации каждой из образующихся молекул анионного промежуточного соединения, перестает меняться. С этого момента наблюдаемая скорость начинает лимитироваться стадией некатализируемого присоединения k_1 . Обычно такую смену лимитирующей стадии удается зарегистрировать, если константа k_{-1} равна 10^9 с⁻¹ или меньше. Если доказано, что выход скорости реакции на предельный уровень не является следствием ассоциации катализатора, а также действия солевых эффектов или эффектов растворителя,

то смена механизма однозначно указывает на протекание реакции по двухстадийному механизму с образованием промежуточного соединения. Если известна величина константы скорости контролируемой диффузией стадии стабилизации промежуточного соединения, то эффект смены лимитирующей стадии дает возможность определить константу k_{-1} и константу равновесия $K_1 = k_1/k_{-1}$. Например, в условиях, когда процесс смены лимитирующей стадии завершен наполовину и скорость реакции составляет $1/2$ предельной величины, скорости образования исходных веществ и продуктов из промежуточного соединения совпадают, т. е. $k_{-1} = k_{\text{HA}} [\text{HA}]$.

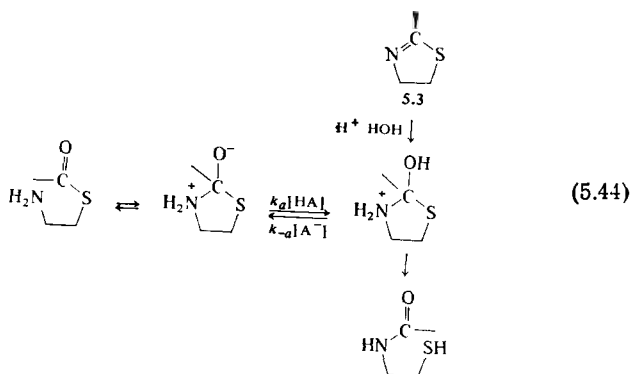
Константа скорости катализируемой гидроксид-ионом реакции отщепления кислых тиолов от полуацеталей [реакция (5.41) в направлении справа налево] равна $0,8-1,0 \cdot 10^{10}$ л/(моль·с), что характерно для контролируемых диффузией реакций. Константа скорости, оцененная из данных по равновесию, и константы скорости присоединения метилмеркаптоацетата к ацетальдегиду и других каталитических реакций карбонильного присоединения имеют значения, также свидетельствующие о контролируемом диффузией характере процесса стабилизации промежуточного соединения. Образование мочевины из циановой кислоты протекает по механизму общего кислотно-основного катализа, причем в случае слабоосновных аминов скорость реакции зависит от основности атакующего амина ($\beta_{\text{нук}} = 0,8$), однако при использовании аминов с сильно выраженными основными свойствами катализ буфером отсутствует ($\beta_{\text{нук}} = 0,3$). Слабоосновные амины быстро отщепляются от цвиттер-ионного тетраэдрического промежуточного соединения $\text{T}^{\pm}$ с образованием исходных веществ ($k_{-1} > k_s$), поэтому присутствие буфера, катализирующего стабилизацию промежуточного соединения, ускоряет протекание реакции. С другой стороны, отщепление сильноосновных аминов происходит с меньшей скоростью, поэтому процесс распада промежуточного соединения направлен в сторону образования продуктов реакции, а в роли лимитирующей выступает некаталитическая стадия образования промежуточного соединения.

Значения констант скорости образования мочевины из циановой кислоты и анилина, катализируемого сильными кислотами и основаниями, соответствуют тем значениям, которые должны были бы наблюдаться при наличии в обоих типах каталитических механизмов контролируемой диффузией стадии взаимодействия катализатора с одним и тем же цвиттер-ионным тетраэдрическим промежуточным соединением $\text{T}^{\pm}$. Точка, соответствующая бикарбонат-иону, который способен выступать в качестве бифункционального кислотно-основного катализатора, обнаруживает 30-кратное положительное отклонение от

кривой Эйгена для е-*s*-катализа внутримолекулярного аминолита S-ацетилмеркаптоэтиламина под действием монофункциональных кислот. Бифункциональный катализатор способен стабилизировать дипольное промежуточное соединение по механизму протонного перескока [уравнение 5.43)], обнаруживая тем самым преимущество перед монофункциональными катализаторами.



Кинетика этой реакции свидетельствует о существовании по крайней мере трех последовательных стадий. Поскольку процесс образования и распада тетраэдрического промежуточного соединения включает только две стадии, одна из стадий должна представлять собой перенос протона. Лимитирующей стадией контролируемого диффузией кислотного аминолита сложного тиоэфира является стадия переноса протона [k_a — k_{-a} , уравнение (5.44)]. В реакции гидролиза 2-метил- Δ^2 -тиазо-



лина (5.3), протекающей через аналогичные тетраэдрические промежуточные соединения, та же самая стадия является определяющей при выборе направления реакции — в сторону сложного тиоэфира или в сторону амида. При проведении реакции в среде с возрастающим содержанием глицерина (в пределах от 0 до 60%) скорость этой стадии уменьшается, что характерно для реакций, контролируемых диффузией.

Аналогичным образом при гидролизе фенилацетимидатов (5.4) образуются такие же тетраэдрические промежуточные соединения, как и при кислотном аминолите сложных эфиров

фенола. Катализируемый общими кислотами распад этих промежуточных соединений с образованием сложного эфира и амина описывается бренстедовской зависимостью, имеющей вид кривой Эйгена. Этот факт свидетельствует о том, что стадия, определяющая характер продукта в реакции гидролиза имидатов, и лимитирующая стадия общего кислотного аминолиза сложных эфиров представляют собой ступенчатый перенос протона. В отсутствие катализатора введение электроноакцепторных заместителей в фенольное кольцо не оказывает влияния на реакцию распада промежуточного соединения, как и следовало ожидать в том случае, если эта реакция лимитируется не отрывом феноксида, а переносом протона. Замена воды на оксид дейтерия в этих реакциях приводит обычно к появлению вторичных изотопных эффектов на равновесных стадиях и оказывает небольшое воздействие на скорость диффузии. Небольшая величина изотопного эффекта ($k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1,25$), наблюдаемая при щелочном гидролизе полутиоацетальа ацетальдегида и тиоуксусной кислоты, свидетельствует о том, что эта реакция лимитируется диффузией.

Механизм с предварительным образованием комплекса

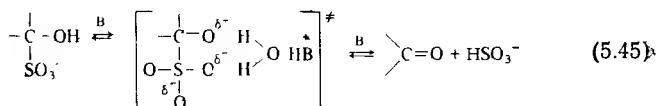
Если промежуточное тетраэдрическое соединение распадается быстрее, чем происходит разделение этого соединения и катализатора, то реакция не может протекать иначе, чем через предварительное образование комплекса.

Образование водородных связей

Если время жизни промежуточного соединения достаточно мало, чтобы реакция протекала по механизму с предварительным образованием комплекса, в котором молекула катализатора обладает правильной ориентацией для последующего переноса протона, то в реакциях e-s-типа катализ обязательно должен включать образование водородной связи с молекулой НА. Если при этом карбонильный атом кислорода в переходном состоянии обладает достаточной основностью, чтобы нарушить связь Н—А, то величина α будет положительна.

Может возникнуть вопрос, наблюдается ли катализ буфером только в тех реакциях, протекание которых дополнительно облегчается благодаря короткому времени жизни промежуточного соединения. Ответ на этот вопрос является отрицательным, поскольку в реакции разложения продукта присоединения бисульфита к *n*-метоксибензальдегиду, в которой процесс переноса протона осуществляется быстрее, чем распад промежуточного дианиона, также может иметь место катализ.

Каталитические константы коррелируют с константами ассоциации сульфитного дианиона с кислотами и катионами. Это может означать, что катализ осуществляется за счет стабилизации дианионного переходного состояния путем образования водородных связей. При этом возможен следующий механизм реакции:

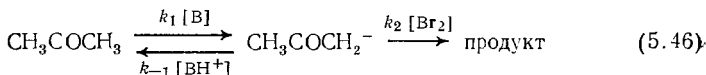


Согласованный катализ

Если время жизни промежуточного соединения каталитической реакции еще короче, чем в реакции, протекающей по механизму с предварительным образованием комплекса, то никакого «промежуточного соединения», собственно, не образуется, и реакция протекает по согласованному механизму.

Перенос протона на атом углерода и обратно. На лимитирующей стадии протон может переноситься от общей кислоты на карбанион, олефин или ароматическое соединение. Некоторые из этих реакций приведены в табл. 5.1. Поскольку общий основной и общий кислотный катализ являются взаимобратными процессами, каждая из вышеупомянутых реакций в обратном направлении катализируется общими основаниями. В качестве примера можно привести депротонирование кетонов, сложных эфиров, альдегидов и нитросоединений.

Реакция бромирования ацетона, впервые изученная Лэпуортом в 1904 г. [31], сыграла особую роль при разработке теорий физической органической химии. Тот факт, что эта реакция, катализируемая основаниями, характеризуется первым порядком по ацетону и по основанию, но нулевым порядком по бром, привел Лэпуорта к мысли о ступенчатом механизме. В этой реакции бром принимает участие не на лимитирующей стадии, а в конечной быстрой стадии образования продукта.



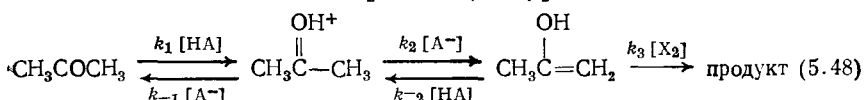
Константа скорости этой реакции определяется выражением

$$k_{\text{набл}} = \frac{k_1 k_2 [\text{Br}_2] [\text{B}]}{k_{-1} [\text{BH}^+] + k_2 [\text{Br}_2]} \quad (5.47)$$

Если $k_2[\text{Br}_2] \gg k_{-1}[\text{BH}^+]$, то $k_{\text{набл}} = k_1[\text{B}]$. В соответствии с этим механизмом при высокой концентрации галогена скорость

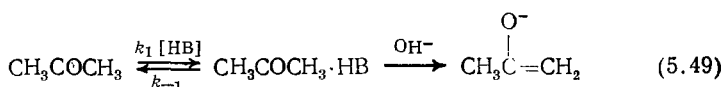
бромирования должна быть равна скорости иодирования, что и наблюдается в действительности. Кроме того, согласно этой схеме, реакции галогенирования, дейтериевого обмена и рацемизации должны протекать с одинаковыми скоростями, что также было подтверждено экспериментально. Эти результаты свидетельствуют о том, что на лимитирующей стадии катализируемого основаниями галогенирования должен осуществляться перенос протона; иными словами, эта реакция протекает по механизму общего основного катализа.

Реакция галогенирования кетонов может катализироваться также общими кислотами [схема (5.48)].

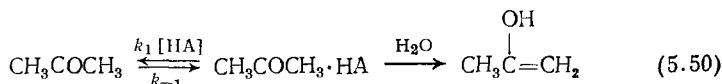


Этот механизм отличается от механизма общего основного катализа только тем, что включает дополнительную стадию протонирования кетона [25].

Механизмы реакций галогенирования, катализируемых общими кислотами и основаниями, не являются однозначными, поскольку зависимость скорости от концентрации общего основания может быть с равным успехом обусловлена как действием собственно общего основания [уравнение (5.46)], так и действием гидроксид-иона в сочетании с сопряженной общей кислотой [уравнение (5.49)]. Эти два механизма кинетически неразличимы.



Аналогичным образом зависимость скорости от концентрации общей кислоты может быть обусловлена как общим кислотным (согласованным) катализом [уравнение (5.48)], так и катализом под действием иона гидроксония и сопряженного общего основания (ступенчатый катализ) [уравнение (5.50)].



Эта неоднозначность в определении положения протона в переходном состоянии присуща всем реакциям, протекающим по механизму общего кислотно-основного катализа. Для решения этой проблемы можно использовать различные подходы.

Один из способов различения двух кинетически неразличимых механизмов заключается в изучении полностью протонированного промежуточного соединения. Например, скорость раце-

мизации D- α -фенилизокапрофенонa, протекающей в концентрированной серной кислоте, снижается при повышении концентрации кислоты от 85 до 94% [25]. Снижение скорости рацемизации наблюдается в условиях, когда кетон полностью существует в форме сопряженной кислоты и, следовательно, является следствием отрыва протона от этой сопряженной кислоты под действием основания. Иными словами, катализируемая кислотой енолизация кетона протекает по механизму (5.48), а не по механизму (5.50).

Характер изотопных эффектов, наблюдаемых при использовании дейтерированного растворителя, свидетельствует в пользу того, что катализируемая уксусной кислотой енолизация α -фенилизокапрофенонa протекает по механизму (5.48). При 100°C величина изотопного эффекта растворителя $k_{\text{HOAc}}/k_{\text{DOAc}} = 1,09$, т. е. очень близка к единице, что и должно наблюдаться для механизма (5.48). С другой стороны, в случае механизма (5.50) изотопный эффект растворителя должен составлять величину порядка 3, поскольку этот механизм включает лимитирующую стадию переноса протона. Таким образом, катализируемая уксусной кислотой енолизация кетона с наибольшей вероятностью осуществляется по механизму (5.48), что согласуется с предыдущим выводом.

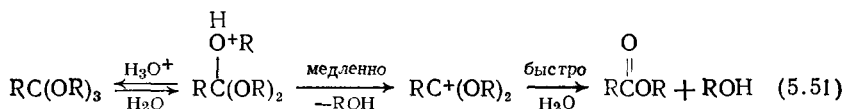
Механизмы (5.49) и (5.50) согласуются с различиями в восприимчивости енолизации разных кетонов к общему кислотнo-основному катализу. Например, енолизация ацетона в водном растворе сильно ускоряется под действием общих кислот, тогда как енолизация бромацетона и пировиноградной кислоты к ним нечувствительна. Этот эффект обусловлен снижением pK_a карбонильных групп двух последних соединений за счет электроноакценторных заместителей.

Перенос протона на электроотрицательные атомы и обратно. Тот факт, что перенос протона на атом углерода и обратно может протекать с меньшей скоростью, чем другие процессы образования и разрыва связей, не вызывает сомнений. Что же касается переноса протона с участием электроотрицательных атомов (кислорода, азота и серы), который часто контролируется диффузией, то его скорость обычно превышает скорость других процессов образования и разрыва связей (гл. 4). В связи с этим реакции общего кислотнo-основного катализа, в которых имеют место процессы переноса протона с участием электроотрицательных атомов, представляют значительный интерес. Ниже рассмотрены некоторые типичные примеры реакций такого рода. При их обсуждении основное внимание обращается на взаимосвязь переноса протона с другими процессами, происходящими в ходе этих реакций. Механизмы реакций этого типа можно разделить на две группы. К первой из них

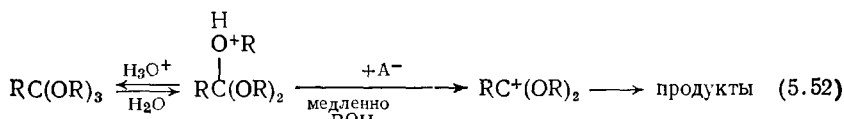
относятся механизмы, лимитирующей стадией которых является перенос протона в чистом виде. Что касается механизмов второй группы, то здесь скорость лимитируется стадией, на которой одновременно с переносом протона происходит образование или разрыв связи с участием тяжелого атома.

Простым примером реакции общего кислотного катализа является гидролиз сложных ортоэфиров. Для этой реакции, которая служила объектом исследований в течение длительного времени, были предложены следующие механизмы.

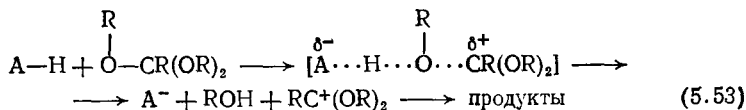
1. Быстрый перенос протона с последующей лимитирующей стадией разрыва углерод-кислородной связи:



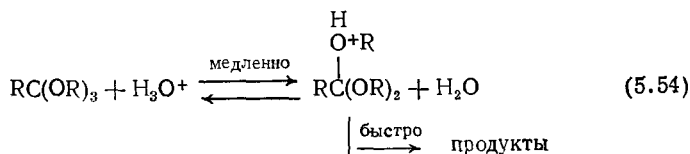
2. Быстрый перенос протона с последующей лимитирующей стадией распада, протекающей с участием сопряженного основания катализатора:



3. Медленный перенос протона с одновременным разрывом углерод-кислородной связи:



4. Медленный перенос протона с последующей быстрой стадией разрыва углерод-кислородной связи:



Собственно перенос протона выступает в роли лимитирующей стадии только в механизме (5.54); в механизме (5.52) и (5.53) на лимитирующей стадии одновременно происходят перенос протона и разрыв связи.

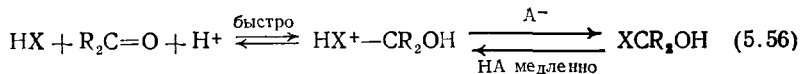
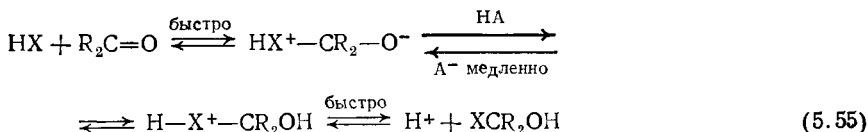
Наиболее вероятный механизм реакции гидролиза ортоэфиров описывается схемой (5.53). Структурные изменения, которые обычно приводят к значительной стабилизации карбониевого иона, не оказывают влияния на скорость этой реакции.

Реакция с участием ортоформата протекает медленнее реакции с участием ортокарбоната, хотя стабильность карбониевого иона должна быть существенно выше во втором случае, чем в первом. Кроме того, параметр Гаммета ρ для катализируемого ионами гидроксония гидролиза четырех замещенных метилортобензоатов в водном метаноле коррелирует с величиной σ , а не σ^+ . Этот факт нельзя объяснить с позиций механизмов (5.51) или (5.52), поскольку наблюдаемая корреляция свидетельствует о том, что переходное состояние не имеет даже отдаленного сходства с карбониевым ионом.

Наконец, в случае триэтилортоацетата, согласно оценке, константа скорости прямой реакции [уравнение (5.54)], полученная на основании константы ионизации этого субстрата, составляет 10^4 с^{-1} , а максимальная константа скорости обратной реакции равна $10^{11} \text{ л}/(\text{моль} \cdot \text{с})$. Трудно представить, чтобы процесс разрыва углерод-кислородной связи протекал с константой скорости 10^4 с^{-1} , поэтому механизм (5.54) маловероятен.

Ускорение по механизму общего кислотного-основного катализа чрезвычайно характерно также для реакций присоединения к карбонильной группе и обратных реакций. Как общий кислотный, так и общий основной катализ наблюдаются в реакциях присоединения к карбонильной группе слабых нуклеофилов. Как и прежде, в качестве лимитирующей стадии общего кислотного-основного катализа в этом случае может выступать либо собственно перенос протона, либо согласованный процесс переноса протона с одновременным (или почти одновременным) образованием углеродной связи.

Если скорость реакции лимитируется одним только переносом протона, то реакция может в принципе протекать в соответствии с одним из следующих двух механизмов (хотя, как станет ясно из дальнейшего обсуждения, оба они маловероятны):

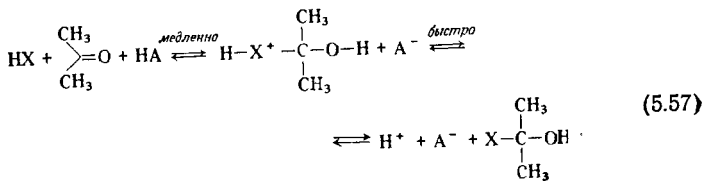


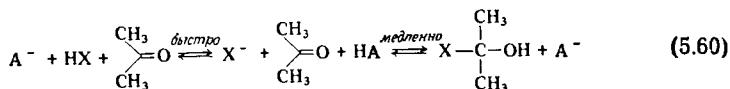
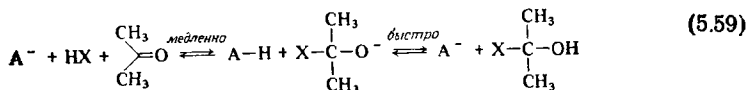
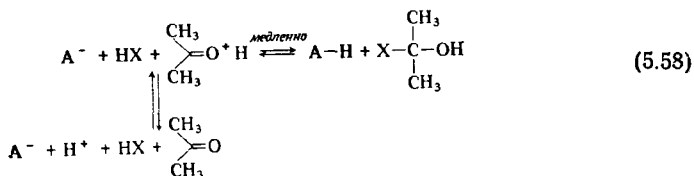
Механизмы (5.55) и (5.56) кинетически неразличимы вследствие существования равновесия $\text{H}_2\text{O} + \text{НА} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{A}^-$ (см. выше). При протекании в прямом направлении лимитирующая стадия этих реакций состоит в переносе протона от общей кис-

лоты или в отрыве протона под действием общего основания, а в обратном направлении наоборот. Механизмы (5.55) и (5.56) маловероятны, поскольку они предполагают, что перенос протона от атома кислорода происходит медленнее, чем образование углеродной связи. Если промежуточное соединение $\text{HX}^+ - \text{C} = \text{O}^-$ является более сильным основанием, чем A^- , то изменение свободной энергии при переносе протона на это соединение имеет отрицательное значение, и, следовательно, медленная стадия реакции (5.55) контролируется диффузией. В большинстве случаев такая неравноценность в силе оснований действительно наблюдается (хотя она не является неизбежной). Если это так, то скорость первой стадии присоединения HX к карбонильной группе должна превышать диффузионный предел, что трудно допустить. Поэтому такой механизм не заслуживает серьезного обсуждения. Если, однако, соединение $\text{HX}^+ - \text{C} = \text{O}^-$ более слабое основание, чем A^- , то этот вывод теряет силу.

Некоторые имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что перенос протона сам по себе не может выступать в роли лимитирующей стадии. К их числу относится, например, тот факт, что в реакциях образования семикарбазонов, гидразонов и 2,4-динитрофенилгидразонов из карбонильных соединений, содержащих в составе карбонильной группы изотоп ^{13}C , наблюдается кинетический изотопный эффект. Этот результат исключает возможность осуществления механизмов (5.55) и (5.56), поскольку изотопный эффект может проявляться только в том случае, если лимитирующая стадия протекает с участием карбонильного атома углерода. Кроме того, если изменение свободной энергии переноса протона в реакциях (5.55) и (5.56) имеет отрицательное значение, то скорость реакции не должна зависеть от pK_a катализатора, что противоречит экспериментальным данным. Таким образом, в тех случаях, когда процесс переноса протона характеризуется отрицательным изменением свободной энергии, общий кислотный и общий основной катализ не могут осуществляться по механизмам (5.55) и (5.56).

Более вероятный механизм этих реакций состоит в одновременном присоединении HX и переносе протона, как это показано на схемах (5.57) — (5.60):





Реакция (5.57) катализируется общей кислотой в прямом направлении и парой ион гидроксония — общее основание в обратном направлении. Реакция (5.58) катализируется парой ион гидроксония — общее основание в прямом направлении и общей кислотой в обратном направлении. Механизмы (5.57) и (5.58) кинетически неразличимы в силу тех же причин, которые уже обсуждались выше, и являются как бы зеркальным подобием друг друга. Аналогичным образом реакция (5.59) катализируется общим основанием в прямом направлении и общей кислотой в обратном направлении, тогда как в реакции (5.60) имеет место общий кислотный катализ в прямом направлении и общий основной катализ — в обратном. Механизмы (5.59) и (5.60) также кинетически неразличимы.

Существует ряд методов, позволяющих различить механизмы типа (5.57) и (5.58) или (5.59) и (5.60) [11].

1. Вместо субстрата, содержащего алкильную группу, можно использовать субстрат, имеющий в том же положении атом водорода. Алкильная группа имеет, разумеется, фиксированное положение, которое задается методом синтеза, и не может в отличие от протона обмениваться со средой. Следовательно, на основании однозначно определяемого положения алкильной группы можно устранить неопределенность в установлении локализации протона, если, конечно, положение алкильной (обычно метильной) группы и протона совпадают. При таком совпадении скорости реакций с участием алкилзамещенного и протонированного субстратов должны быть одинаковыми. Гидролиз ацеталей, кеталей и гликозидов протекает по механизму специфического кислотного катализа. На первой стадии реакции происходит присоединение протона; вторая стадия, лимитирующая скорость всего процесса, состоит в гетеролитическом рас-

щеплении образовавшегося промежуточного соединения. В обратном направлении эта реакция лимитируется стадией присоединения спирта к карбонильной группе и протекает в соответствии со схемой (5.58) с той разницей, что вместо протона на карбонильном атоме кислорода находится алкильная группа. Поскольку гидролиз ацеталей не катализируется общими кислотами, обратная реакция не должна ускоряться под действием общих оснований. Однако хорошо известно, что присоединение воды и спиртов к карбонильным соединениям представляет собой каталитическую реакцию. Следовательно, гидролиз ацеталей не может служить моделью гидратации карбонильной группы, и механизм (5.58) можно исключить. Иными словами, из двух механизмов (5.57) и (5.58) только первый правильно описывает реакцию присоединения спиртов и семикарбазидов к карбонильным соединениям.

2. Изучение реакции можно проводить при таких значениях pH , когда субстрат находится в полностью протонированном (или депротонированном) состоянии. Ясно, что в этом случае субстрат не может протонироваться (или депротонироваться) под действием катализатора.

3. Если вычисленная константа скорости какой-либо стадии (обычно лимитирующей) превышает диффузионный предел, то данный механизм можно исключить.

4. Восприимчивость реакции к общему кислотному катализу меняется при возрастании нуклеофильности атакующего реагента. Направление этого изменения будет различным в зависимости от того, имеет ли место собственно общий кислотный катализ или кинетически эквивалентный катализ под действием пары ион гидроксония — общее основание, поскольку в последнем случае общая кислота выступает уже в роли общего основания. Это обстоятельство также можно использовать для различения механизмов.

5.10. Положение протона в переходном состоянии реакций общего катализа

По своей сути катализ общими кислотами и основаниями должен включать стадию переноса протона, которой предшествует образование водородной связи (гл. 2). Исходя из этого, эффективность общего катализа может зависеть от следующих факторов: 1) величины константы равновесия образования комплекса с водородной связью; 2) степени поляризации ковалентной связи, вызванной образованием комплекса; 3) скорости переноса протона. Оценка вклада этих факторов основана на точном описании процесса переноса протона в ходе общего катализа.

5.11. Теория переноса протона Маркуса

Наблюдаемая в некоторых случаях значительная кривизна графиков бренстедовских зависимостей может быть объяснена с позиций теории переноса атомов Маркуса [26]. Ниже излагаются основные положения этой теории. В рамках теории Маркуса процесс переноса протона описывается уравнениями (5.61) — (5.63), где ΔF^*_{HA} — свободная энергия активации реакции, катализируемой кислотой HA, $\Delta F^{\circ\prime}_R$ — стандартная свободная энергия активации реакции, протекающей внутри реакционного комплекса, λ — свободная энергия активации этой реакции, W^r — работа, затрачиваемая на образование реакционного комплекса.

$$\Delta F^*_{\text{HA}} = W^r + \frac{\left(1 + \frac{\Delta F^{\circ\prime}_R}{\lambda}\right)^2 \lambda}{4} \quad (5.61)$$

$$\left(1 > \frac{\Delta F^{\circ\prime}_R}{\lambda} > -1\right) \quad \Delta F^*_{\text{HA}} = W^r \quad (5.62)$$

$$\left(-1 > \frac{\Delta F^{\circ\prime}_R}{\lambda}\right) \quad \Delta F^*_{\text{HA}} = W^r + \Delta F^{\circ\prime}_R \quad (5.63)$$

$$\left(\frac{\Delta F^{\circ\prime}_R}{\lambda} > 1\right)$$

Реакционный комплекс иногда называют комплексом столкновения, однако совершенно очевидно, что простого столкновения далеко недостаточно для образования структуры, в которой возможен перенос протона. Работа W^r , которую необходимо затратить для образования реакционного комплекса, представляет собой по существу ту часть ΔF^*_{HA} , которая не зависит от изменений pK_{aHA} . Величина W^r , необходимая для переноса протона с членов гомологического ряда кислородных кислот на один и тот же субстрат, согласно предположению, определяется потерями энтропии при фиксации молекулы кислоты и свободной энергией ее десольватации. Свободная энергия десольватации третичных аминов практически не коррелирует с их основностью. Сольватация аминов обусловлена главным образом ван-дерваальсовскими взаимодействиями, которые играют заметную роль и при сольватации ионов, поэтому разумно предположить, что свободная энергия десольватации аммониевых солей также никак не связана с их кислотными свойствами. Было показано, что даже прочность водородных связей лишь слабо коррелирует с силой кислот. Таким образом, в ряду родственных кислот

величина W^r должна быть приблизительно постоянна в той мере, в которой она определяется указанными факторами.

В количественном отношении параметр W^r определяет максимальную скорость реакции при ее самопроизвольном протекании [см. уравнения (5.61) и (5.62)], а параметр λ — кривизну графика бренстедовской зависимости. Дважды дифференцируя $\Delta F^*_{\text{на}}$ по $\Delta F^\circ_{\text{на}}$, можно показать, что $\delta \Delta F^*_{\text{на}} / \delta \Delta F^\circ_{\text{на}} = 1/2 \lambda$. Таким образом, теорию Маркуса можно рассматривать как частный случай количественного выражения постулата Хэммонда [27].

Теория Маркуса дает точную взаимосвязь между константами скорости и равновесия реакций переноса протона и тем самым позволяет с математической точки зрения объяснить кривизну, которая наблюдается для многих графиков бренстедовских зависимостей. Согласно теории Маркуса, константы скорости многих реакций закономерно, хотя и нелинейно, связаны с константами равновесия, и на основании этой взаимосвязи из суммарной энергии активации можно выделить ту часть, которая соответствует предварительным стадиям реакции. Анализ вклада этой части свидетельствует о том, что процессы перестройки растворителя и перемещения тяжелых атомов, сопровождающие перенос протона, в значительной мере, а возможно, и в основном, происходят до или после лимитирующей стадии. Никакого иного объяснения тому факту, что на опыте постоянно наблюдаются большие значения W^r , предложить нельзя. Этот вывод существенно упрощает задачу построения поверхности потенциальной энергии для лимитирующей стадии [28].

5.12. Восприимчивость к общему кислотно-основному катализу

Явление общего кислотно-основного катализа хотя и имеет широкое распространение в органических реакциях, но не носит универсального характера. Выше мы уже рассматривали вопрос о протекании реакции по механизму общего или специфического катализа. Попытаемся теперь выяснить влияние структуры реагентов на восприимчивость родственных реакций к общему катализу. Иными словами, задача состоит в определении зависимости бренстедовских параметров α и β , которые служат мерой восприимчивости данной реакции к общему катализу, от реакционной способности субстрата или нуклеофила [29].

Прежде всего остановимся на взаимосвязи между реакционной способностью субстрата и значениями параметра α (или β). Рассмотрим систему, состоящую из i субстратов (характеризующихся параметрами σ_i) и двух общих катализаторов (характеризующихся значениями pK_{a1} и pK_{a2}). Комбинируя уравнения

Гаммета и Бренстеда для родственных реакций, протекающих по механизму общего кислотного катализа, получим

$$\frac{\sigma_i}{\alpha_0 - \alpha_i} = \frac{pK_{a_2} - pK_{a_1}}{\rho_2 - \rho_1} = \text{const} \quad (5.64)$$

где α — коэффициент Бренстеда [1], σ — параметр уравнения Гаммета [30]. Левая часть уравнения (5.64) зависит только от природы субстратов, а правая — только от природы общих кислотных катализаторов. Для родственных реакций, протекающих по механизму общего основного катализа, справедливо соотношение

$$\frac{\sigma_i}{\beta_i - \beta_0} = \frac{pK_{a_1} - pK_{a_2}}{\rho_1 - \rho_2} = \text{const} \quad (5.65)$$

где смысл обозначений тот же, что и выше. Согласно уравнению (5.64), введение в молекулу субстрата электроноакцепторных заместителей приводит к уменьшению величины α для общего кислотного катализа, т. е. возрастание реакционной способности субстрата сопровождается линейным падением α . Аналогичным образом уравнение (5.65) показывает, что увеличение реакционной способности субстрата приводит к снижению восприимчивости к общему основному катализу, т. е. к уменьшению величины β .

Пользуясь уравнениями Бренстеда и Свейна — Скотта, можно установить также взаимосвязь между бренстедовскими параметрами α и β и реакционной способностью нуклеофила, принимающего участие в общем кислотном или общем основном катализе. В этом случае рассматривается система, состоящая из n нуклеофилов (характеризующихся параметрами n_k) и двух общих кислотных катализаторов (характеризующихся значениями pK_{a_1} и pK_{a_2}). Для общего кислотного катализа выполняется соотношение

$$\frac{pK_{a_2} - pK_{a_1}}{S_2 - S_1} = \frac{n_k}{\alpha_k - \alpha_0} = \text{const} \quad (5.66)$$

а для общего основного — соотношение

$$\frac{pK_{a_2} - pK_{a_1}}{S_2 - S_1} = \frac{n_k}{\beta_0 - \beta_k} = \text{const} \quad (5.67)$$

где n — мера нуклеофильной реакционной способности, во многих случаях пропорциональная основности нуклеофила, а S — мера восприимчивости к нуклеофильной атаке. Согласно уравнению (5.66), увеличение нуклеофильности (основности) атакующего агента приводит к линейному уменьшению чувствительности по отношению к силе катализирующей кислоты. Аналогичный вывод следует из уравнения (5.67).

Справедливость уравнения (5.66) была экспериментально подтверждена на примере общего кислотного катализа присоединения нуклеофилов к карбонильным соединениям. Из данных, представленных в табл. 5.4, хорошо видно, что величина α уменьшается с возрастанием pK_a нуклеофила.

Таким образом, в большей степени общий катализ проявляется в реакциях с участием субстратов и нуклеофилов с низкой реакционной способностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brönsted J. N., Pedersen K., Z. Phys. Chem., 108, 185 (1924). Эта статья заслуживает тщательного изучения даже сейчас.
2. Brönsted J. N., Chem. Rev., 5, 322 (1928).
3. Bell R. P., The Proton in Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, 1959.
4. Eigen M., Angew. Chem. Int. Ed., 3, 1 (1964).
5. Bordwell F. G., Boyle W. J., Jr., J. Am. Chem. Soc., 93, 511, 512 (1971).
6. Bordwell F. G., частное сообщение; J. Org. Chem., 43, 3107 (1978).
7. Kresge A. J., Acc. Chem. Res., 8, 354 (1975).
8. Kresge A. J., Pure Appl. Chem., 7, 259 (1969).
9. Hassid A. I., Kreevoy M. M., Liang T. M., Faraday Symp. Chem. Soc., 10, 69 (1975).
10. Bell R. P., in: Correlation Analysis in Chemistry, N. B. Chapman, B. Shorter (Eds.), Plenum Press, New York, 1980, pp. 55—84.
11. Bender M. L., Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971.
12. Schowen R. L. in: Isotope Effects on Enzyme-Catalyzed Reactions, Cleland W. W., O'Leary M. H., Northop D. B. (Eds.), University Press, Baltimore, 1977, pp. 64—69.
13. Swain C. G., J. Am. Chem. Soc., 74, 4108 (1952).
14. Bell R. P., Acid-Base Catalysis, Clarendon Press, Oxford, 1941.
15. Bender M. L., Keszdy F. J., in: Proton-Transfer Reactions, E. F. Caldin, V. Gold (Eds.), Chapman and Hall, London, 1975, pp. 385—401.
16. DeWolfe R. H., Roberts R. M., J. Am. Chem. Soc., 76, 4379 (1954).
17. Bender M. L., Turnquest B. W., J. Am. Chem. Soc., 79, 1652 (1957).
18. Pearson R. G., in: Mechanisms of Inorganic Reactions, Gould R. F. (Ed.), Advances in Chemistry Series, Vol. 49, A. C. S. Publications, Washington, 1971, pp. 21—29.
19. Gold V., Jefferson E. G., J. Chem. Soc., 1409 (1953).
20. Jencks W. P., Prog. Phys. Org. Chem., 2, 63 (1964).
21. Bender M. L., Chem. Rev., 60, 53 (1960).
22. Брюс Т., Бенкович С. Механизмы биоорганических реакций/Пер. с англ. — М.: Мир, 1970.
23. Cordes E. H., Jencks W. P., J. Am. Chem. Soc., 84, 4319 (1962).
24. Jencks W. P., Acc. Chem. Res., 9, 425 (1976).
25. Cram D. J., Kingsbury C. A., Rickborn B., J. Am. Chem. Soc., 83, 3688 (1961).
26. Marcus R. A., J. Chem. Phys., 24, 966 (1956); Discuss. Faraday Soc., 29, 21 (1960); J. Am. Chem. Soc., 91, 7224 (1969).
27. Murdock J. R., J. Am. Chem. Soc., 94, 4410 (1972).
28. Kreevoy M. M., Oh S.-W., J. Am. Chem. Soc., 95, 4805 (1973).
29. Дженкс В. Катализ в химии и энзимологии. — М.: Мир, 1972.
30. Zucker L., Hammett L. P., J. Am. Chem. Soc., 61, 2785 (1939).
31. Hammett L. P., Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, 1940.

6

ОБЩИЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ КАТАЛИЗ: ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1. Общие кислоты и основания в молекулах ферментов

Эффективность образования ковалентных связей между ферментами и субстратами намного выше, чем в случае неферментативных реакций, поэтому приходится заключить, что принимающие участие в реакции нуклеофилы или электрофилы (или и те и другие) каким-то образом активированы. Было установлено, что активация достигается посредством многочисленных функциональных групп, способных выступать в роли общих кислот и оснований. Эти группы, общие для всех ферментов, перечислены в табл. 6.1.

Как и в случае внутримолекулярных реакций, эффективная концентрация этих кислот (оснований) намного выше той, которая может быть достигнута при использовании аналогичных катализаторов, действующих межмолекулярно. Кроме того, при протекании реакции в активном центре фермента дополнительный выигрыш обеспечивается благодаря правильной ориентации реагирующих групп. Общее ускорение реакции достигается за счет как высокой эффективной концентрации общих кислот и оснований, так и правильной ориентации. Первым указанием на важную роль переноса протона в ферментативном катализе явился тот факт, что зависимость скорости большинства ферментативных реакций от pH описывается сравнительно простыми сигмоидными или колоколообразными кривыми. Отсюда следует, что для осуществления ферментативной реакции требуется небольшое число кислотных (основных) групп, находящихся в определенном состоянии ионизации. Действительно, проведенные позже исследования показали, что во многих случаях эти группы, которые обычно удается идентифицировать на основании найденных из pH-зависимости константы скорости значений pK_a , на лимитирующей стадии каталитической реакции выступают в роли доноров или акцепторов протона (табл. 6.1). В биологических системах ферментативные реакции почти всегда протекают в среде с близкими к нейтральному значениям pH, когда концентрации ионов гидроксония и гидроксида минимальны. Неудивительно поэтому, что ферменты столь широко используют механизмы общего кислотно-основного катализа.

Таблица 6.1. Прототропные группы ферментов^a

Аминокислотный остаток в молекуле белка	Функция кислотности	Функция основности	pK _a
N-Концевой	$\alpha\text{-NH}_3^+$	$\alpha\text{-NH}_2$	7,8
C-Концевой	$\alpha\text{-CO}_2\text{H}$	$\alpha\text{-CO}_2^-$	3,8
Аспарагиновая кислота	$\beta, \gamma\text{-CO}_2\text{H}$	$\beta, \gamma\text{-CO}_2^-$	4,4
Глутаминовая кислота			4,6
Гистидин	Ион имидазолия	Имидазол	7,0
Цистеин	—SH	—S^-	8,7
Тирозин	$\text{—C}_6\text{H}_4\text{OH}$	$\text{—C}_6\text{H}_4\text{O}^-$	9,6
Лизин	$\epsilon\text{-NH}_3^+$	$\epsilon\text{-NH}_2$	10,4
Серин	$\beta\text{-OH}$	$\beta\text{-O}^-$	13
Треонин			
Аргинин	$\text{—NH(C=NH}_2\text{)NH}_2^+$	—NH(C=NH)NH_2	12,5
Пептид	$\text{R—CO—NHR}'$	$\text{R—CO—N—R}'$	14,8

^a Из работы: *Bender M. L., Kezdy F. J.* in: *Proton Transfer, Reactions*, *Caldin E. F., Gold V.* (Eds), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 12

6.2. Общий кислотно-основной катализ нуклеофильными группами ферментов

То обстоятельство, что среда протекания ферментативных реакций характеризуется почти нейтральным значением pH, накладывает жесткие ограничения на величину pK_a кислотных (основных) групп, способных выступать в роли эффективных общих кислотных (общих основных) катализаторов. Этот вывод является прямым следствием обратной взаимосвязи между эффективностью катализатора и его способностью к ионизации. Ниже приводится доказательство существования такой взаимосвязи для общего основного катализа [1]. В случае общего кислотного катализа ход рассуждений аналогичен. Для констант скорости реакций, протекающих по механизму общего основного катализа k_B, справедливо следующее соотношение (уравнение Бренстеда — Педерсена)* (гл. 5):

$$k_B = G_B \left(\frac{1}{K_a} \right)^\beta \quad (6.1)$$

или

$$\log k_B = \beta pK_a + A$$

где $0 < \beta < 1$.

Значение pK_a катализатора определяет также степень его ионизации и, следовательно, концентрацию каталитически ак-

* Ограничения приводимых здесь уравнений рассмотрены в гл. 5.

тивной формы $[A^-]$ в соответствии с уравнением

$$[A^-] = \frac{[HA]_{\text{общ}}}{1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a}} \quad (6.2)$$

Следовательно, наблюдаемую зависимость от рН каталитическую константу ($k_{\text{набл}} = k_B[A^-]$) при данной концентрации катализатора и при любом рН можно выразить следующим образом:

$$\log k_{\text{набл}} = A + \log [HA]_{\text{общ}} + \beta pK_a - \log \left(1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a} \right) \quad (6.3)$$

или

$$k_{\text{набл}} = [HA]_{\text{общ}} \frac{K_a^{-\beta}}{1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a}} \quad (6.4)$$

При любых заданных рН и β существует только одно значение K_a (равное $K_{\text{макс}}$), при котором $k_{\text{набл}}$ достигает максимальной величины. Для определения $K_{\text{макс}}$ выражение (6.4) нужно продифференцировать по K_a и решить полученное уравнение относительно K_a при условии, что $dk_{\text{набл}}/dK_a = 0$. В результате получим

$$K_{\text{макс}} = [H_3O^+] \frac{1-\beta}{\beta} \quad \text{для } \beta < 1 \quad (6.5)$$

Из уравнения (6.5) следует, что оптимальные условия для общего основного катализа создаются в том случае, когда pK_a катализатора имеет величину, максимально близкую к рН реакционной среды. Эти рассуждения имеют силу для значений $0,2 < \beta < 0,8$, которые обычно наблюдаются при общем основном катализе.

Рис. 6.1 иллюстрирует тот факт, что эффективность катализа становится максимальной при $pK_a \approx \text{рН}$. Представленные на этом рисунке теоретические кривые зависимости $\log k_{\text{набл}}$ от pK_a получены с помощью уравнения (6.3) при рН 7 и $A = -3$. При изменении параметра β в интервале от 0,3 до 0,7 отклонение $pK_{\text{макс}}$ от вертикальной линии, соответствующей $pK_a = \text{рН}$, не превышает 0,5 единицы pK в обе стороны.

На основании проведенного анализа можно заключить, что в силу нейтральности реакционной среды в биологических системах общий кислотно-основной катализ в ферментативных реакциях может осуществляться только теми аминокислотными остатками, у которых значения pK_a боковых функциональных групп лежат в интервале от 4 до 10. Действительно, было установлено, что в роли групп, ответственных за общий кислотно-основной катализ, в молекулах ферментов наиболее часто выступают остаток гистидина и карбоксильные группы аспарагино-

вой и глутаминовой кислот. В некоторых ферментах, таких, как ацетоацетатдекарбоксилаза, общий кислотно-основной катализ осуществляется ε -аминогруппой лизина. Однако в этих случаях pK_a каталитически активной аминогруппы составляет примерно

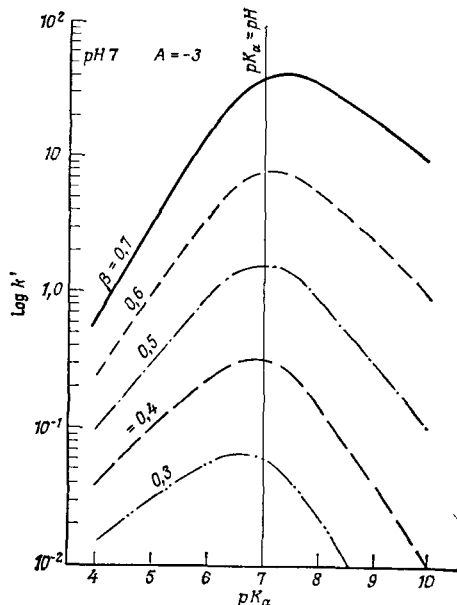


Рис. 6.1. Зависимость константы скорости общего основного катализа от pK_a катализатора при pH 7, полученная на основании уравнения (6.3) [1].

на pK_a кислоты, сопряженной с каталитически активным основанием, накладывают определенные ограничения и на природу нуклеофила. В настоящее время не существует теории, связывающей реакционную способность нуклеофила с его эффективностью в роли общего основания. Однако точно установлено, что *увеличение реакционной способности нуклеофила* (n_i) *делает нуклеофильную реакцию менее восприимчивой к общему основному катализу* (β_i). Этот факт математически выражается следующим образом:

$$n_i C = \beta_0 - \beta_i \quad (6.6)$$

где C и β_0 — константы [2].

С другой стороны, величина n_i примерно пропорциональна pK_N протонированного нуклеофила:

$$n_i = \gamma pK_N \quad (6.7)$$

7 вместо ожидаемого значения 10,8, что обусловлено, по-видимому, эффектами микроокружения.

Из сказанного следует, что ферменты, действующие в кислой среде (например, кислые протеазы), в качестве общих кислотно-основных катализаторов должны использовать функциональные группы со значениями pK_a , лежащими в кислой области. Действительно, было установлено, что в таких ферментах катализ осуществляется за счет карбоксильных и имидазольных групп, значения pK_a которых несколько ниже, чем обычно наблюдаемые.

Нейтральность реакционной среды и величина

хотя коэффициент пропорциональности γ уменьшается с ростом pK_N . Анализируя уравнения (6.3), (6.6) и (6.7), можно заключить, что для данного электрофильного субстрата и одного и того же общего основного катализатора возрастание pK_N нуклеофила должно вначале приводить к увеличению скорости реакции. Однако при дальнейшем увеличении pK_N эффективность общего основного катализа начинает падать вследствие уменьшения β_i и γ . Следовательно, для данной пары субстрат — общее основание должно существовать некоторое значение pK_N , при котором скорость реакции максимальна.

Экспериментальным путем было установлено, что в молекулах сериновых протеаз, работающих при pH 7—8, в роли общего основного катализатора выступает имидазол с pK_a 7. Гидроксильная группа серина имеет pK_N 12,5, откуда $\Delta pK_a = pK_a$ (акцептор) — pK_a (донор) = —5,5 единицы pH. В случае кислот сульфгидрильных протеаз (pK_N 8,5) общее основание имеет pK_a 3,5, так что и здесь $\Delta pK_a = -5$ единиц pH. Очевидно, разность $\Delta pK_a = -5$ является оптимальной для достижения максимальных скоростей общего основного ферментативного гидролиза амидов. Природа уходящей группы субстрата не имеет большого значения при выборе конкретной пары нуклеофил — общее основание. Об этом свидетельствует тот факт, что сериновые протеазы эффективно катализируют гидролиз ацильных производных с самыми различными уходящими группами.

Проведенный анализ роли кислотности нуклеофильных и кислотно-основных каталитических групп, имеющих в молекулах ферментов, позволяет заключить, что для осуществления ферментативного катализа реакций данного типа пригодны не все кислотные функциональные группы белка. Для каждого интервала pH выбор ограничен примерно двумя различными аминокислотными боковыми группами. В связи с этим набор механизмов, с помощью которых ферменты какого-либо класса катализируют однотипные реакции, весьма узок. Подробно останавливаясь на этой стороне взаимосвязи структуры и функции в ферментативных реакциях, мы не ставили себе целью продемонстрировать предсказательную силу логических рассуждений вообще, а стремились подчеркнуть важнейшую роль кислотно-основного катализа в ферментативных процессах по сравнению с другими аспектами переноса протона, которые обычно имеют второстепенное значение [3—5].

Анализируя механизмы самых разнообразных реакций, катализируемых ферментами, можно заметить, что им присущи практически все те разновидности протонного переноса, которые встречаются в органических реакциях. Перенос протона может происходить с участием атомов кислорода, азота, серы и углерода; он может представлять собой простую кислотно-основную

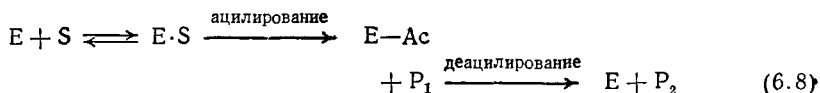
реакцию (как в случае эпимераз) или сопровождаться процессами образования и разрыва связи или электронного переноса. Доноры и акцепторы протонов могут быть ковалентно связаны с пептидным остовом фермента, а также с молекулами субстрата или кофактора. Наконец, ферментативный перенос может осуществляться с участием гидрид-ионов или нейтральных атомов водорода.

Мы не будем пытаться дать здесь исчерпывающий обзор всех возможных вариантов ферментативного переноса протона, которых существует множество, а рассмотрим несколько хорошо изученных механизмов, включающих прототропные реакции различных типов. Основное внимание будет уделено ферментативному гидролизу амидов и сложных эфиров, поскольку в настоящее время эти реакции охарактеризованы наиболее подробно, а соответствующие им неферментативные модельные системы обеспечивают хорошую основу для обсуждения.

Имеется ряд превосходных обзоров, посвященных важнейшим аспектам процесса ферментативного переноса протона. Вопросы, касающиеся взаимодействия между кислотами и атомами углерода, рассмотрены в обзоре Роуза [6]; интересное обсуждение процессов переноса протона в биологических окислительно-восстановительных реакциях содержится в обзоре Гамильтона [7].

6.3. Ферментативный перенос протона: сериновые протеазы

Наиболее изученным ферментом семейства сериновых протеаз является химотрипсин. Реакции гидролиза, катализируемые этим ферментом, включают по крайней мере три кинетически различимые стадии [уравнение (6.8)]. На первой стадии, протекающей с очень высокой (контролируемой диффузией) скоростью, образуется нековалентный фермент-субстратный комплекс. На второй стадии (стадии ацилирования) ацильная группа субстрата переносится на гидроксил серина, входящего в активный центр фермента, с одновременным выделением первого продукта (P_1) — аминной части амидного субстрата. Вслед за этим происходит гидролиз промежуточного ацилфермента с регенерацией свободного фермента и выделением карбоновой кислоты — второго продукта реакции гидролиза (P_2):



С экспериментальной точки зрения проще всего поддается изучению стадия деацилирования, поскольку она не сопряжена

с процессом связывания. В настоящее время о механизме стадии деацилирования известно следующее:

1. Ацилфермент представляет собой сложный эфир, образованный, как было показано химическими и физическими методами, путем присоединения ацильного фрагмента молекулы субстрата к остатку Ser-195 фермента.
2. Для протекания этой реакции необходимо участие в ней основания с pK_a 7.
3. В роли такого основания выступает имидазольное кольцо остатка His-57.
4. Деацилирование представляет собой нуклеофильную реакцию. Для серии субстратов, различающихся природой заместителей в ацильной части, константа Гаммета $\rho = +1,6$.
5. По данным кинетики метанолиза ацилфермента реакция имеет первый порядок по нуклеофилу.
6. Реагируя с ацилферментом, нуклеофил находится в протонированном состоянии, на что указывает характер pH-зависимости реакции ацетил-, изопропоксифосфонил- и диметилфосфорилхимотрипсина с нуклеофильными агентами: изонитрозоацетоном, глицингидроксамовой и фенилацетогидроксамовой кислотами. Для всех этих реакций pH-зависимость описывается колоколообразной кривой, согласно которой в катализе участвуют две группы — одна с pK_a 7 (общий основной катализатор), а другая с pK_a 8,9 (связывание субстрата ферментом).
7. Реакционная способность аминного и спиртового нуклеофилов слабо зависит от их основности.
8. На стадии деацилирования промежуточных соединений зафиксировано не было, хотя существуют косвенные указания, свидетельствующие об образовании по крайней мере одного такого соединения. Если экспериментальные доказательства образования ацилфермента получены давно [8], то данные об образовании промежуточного тетраэдрического соединения являются сравнительно новыми. Эти данные, полученные при спектроскопическом изучении катализируемой карбоксилэстеразой реакции расщепления дибензила, представлены на рис. 6.2 [9].
9. Наблюдаемый в реакции гидролиза кинетический изотопный эффект растворителя k_{H_2O}/k_{D_2O} , равный 2,5—3, связан со стадией деацилирования.
10. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, остаток His-57 соединен водородной связью с карбоксильной группой остатка Asp-102. В то же время pH-зависимость стадии деацилирования свидетельствует о том, что в интервале значений pH от 2 до 9 скорость реакции не зависит от ионизации

какой-либо карбоксильной группы, а определяется ионизацией основания с $pK_a \sim 7$.

Таким образом, переходное состояние реакции деацилирования *должно* включать ацилсерин, непротонированный остаток имидазола, фиксированный водородной связью, и молекулу воды, выполняющую роль акцептора ацильной группы. Лимитирующая стадия переноса протона, в ходе которой протон переносится от молекулы воды (или другого нуклеофила) к имидазоль-

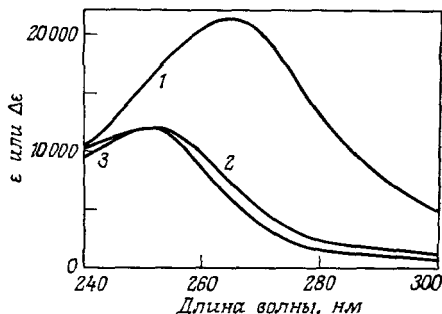
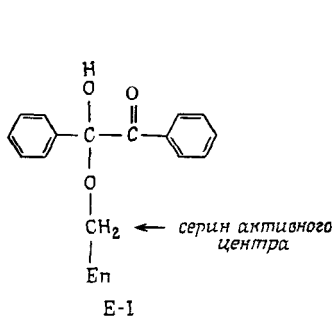


Рис. 6.2. Спектры поглощения, полученные при 25 °С в трис — HCl-буфере с концентрацией 0,05 моль/л при pH 7,5, содержащем 0,15 моль/л KCl и 2,4 об. % ацетонитрила.

1 — концентрация дибензила $1,018 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 — концентрация фермента ($1,325 \cdot 10^{-5}$ моль/л) выше концентрации дибензила ($1,018 \cdot 10^{-5}$ моль/л). В этих условиях (при $K_1 = 1,0 \cdot 10^{-8}$ моль/л) приблизительно 99,7% дибензила связано с активными центрами молекул фермента; 3 — концентрация бензона $1,069 \cdot 10^{-4}$ моль/л, фосфатного буфера 0,05 моль/л (pH 7,5), содержание ацетонитрила 0,83 об. %. При повторном снятии спектров отклонение $\lambda_{\text{макс}}$ не превышает 1%.

ному основанию, по-видимому, сопровождается одновременной нуклеофильной атакой на атом углерода ацильной группы и перемещением другого протона имидазольного остатка на ионизованную карбоксильную группу. Механизм реакции, построенный на основании всех приведенных экспериментальных данных, показан на рис. 6.3. Этот механизм предполагает образование тетраэдрического промежуточного соединения, единственными свидетельствами в пользу которого служат пока, несмотря на многочисленные усилия исследователей, только данные о взаимосвязи структуры и функции и результаты спектроскопического изучения фермента карбоксилэстеразы [9] (рис. 6.2). С другой стороны, исследование методом кислородного изотопного обмена диацилирования циннамоилкарбонил- ^{18}O -химотрипсина и п-нитробензоилкарбонил- ^{18}O -химотрипсина дало отрицательные результаты.

В основе механизма, показанного на рис. 6.3, лежит уникальная способность имидазола выступать одновременно в роли

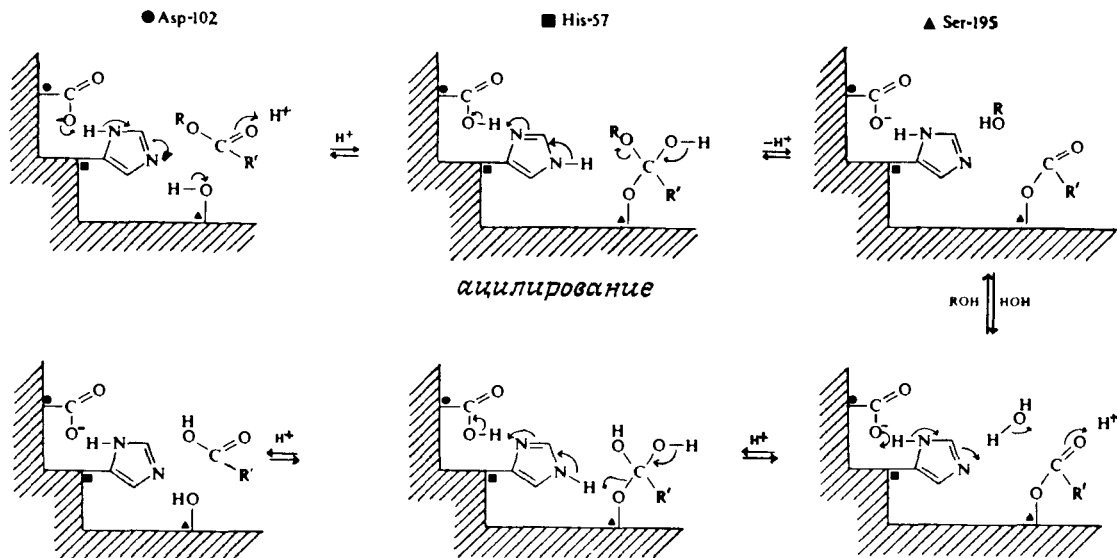


Рис. 6.3. Механизм гидролиза сложного эфира под действием α -химотрипсина. Из книги: *Bender M. L., Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley Interscience, New York, 1971, Chapter 16.*

донора и акцептора протона. Эффективность этого катализатора еще более усиливается благодаря согласованно протекающим нуклеофильной атаке и процессам переноса протона. В то же время все переходные состояния являются электронейтральными, что подтверждается экспериментальными данными, согласно которым реакция нечувствительна к изменениям ионной силы и диэлектрической проницаемости. Наконец, механизм характеризуется высокой степенью симметрии: сериновый нуклеофил и уходящий спиртовой или аминный фрагмент, участвующие в *стадии ацилирования*, с точки зрения механизма эквивалентны воде (нуклеофил) и серину (уходящая группа) на *стадии деацилирования*.

6.4. Ферментативный перенос протона: сульфгидрильные протеазы

Механизм действия сульфгидрильных протеаз — папаина, фицина и бромелаина — принципиально аналогичен изображенному на рис. 6.3. В роли акцептора ацильной группы здесь выступает сульфгидрильная группа входящего в состав активного центра остатка цистеина. Об этом свидетельствуют данные, полученные при изучении действия химических ингибиторов и рН-зависимости каталитической реакции (группа с pK_a 8,4 появляется на стадии ацилирования, а не на стадии деацилирования), а также тот факт, что методами спектроскопии в ацилферменте была обнаружена сложная тиоэфирная связь. При замене воды на оксид дейтерия катализируемые папайном реакции проявляют значительный кинетический изотопный эффект; следовательно, лимитирующей стадией является перенос протона. О химической природе группы, выступающей в роли общего основного катализатора, мы уже говорили выше. Поскольку сложные тиоэфиры легче взаимодействуют с аминами, чем с кислородными сложными эфирами, папаин является лучшим катализатором реакции транспептидации по сравнению с химотрипсином.

6.5. Ферментативный перенос протона: декарбоксилазы

Ферментативный перенос протона с участием атомов азота мы рассмотрим на примере ацетоацетатдекарбоксилазы, входящей в многочисленную группу ферментов, механизм действия которых включает образование в качестве промежуточного соединения основания Шиффа (имина). Ацетоацетатдекарбоксила-

за из *Clostridium acetobutylicum* катализирует реакцию образования ацетона из ацетоуксусной кислоты. Результаты химического изучения и кинетического анализа свидетельствуют о том, что активную роль в функционировании активного центра этого фермента играет ϵ -аминогруппа лизина. Путем восстановления борогидридом в присутствии субстрата было зафиксировано

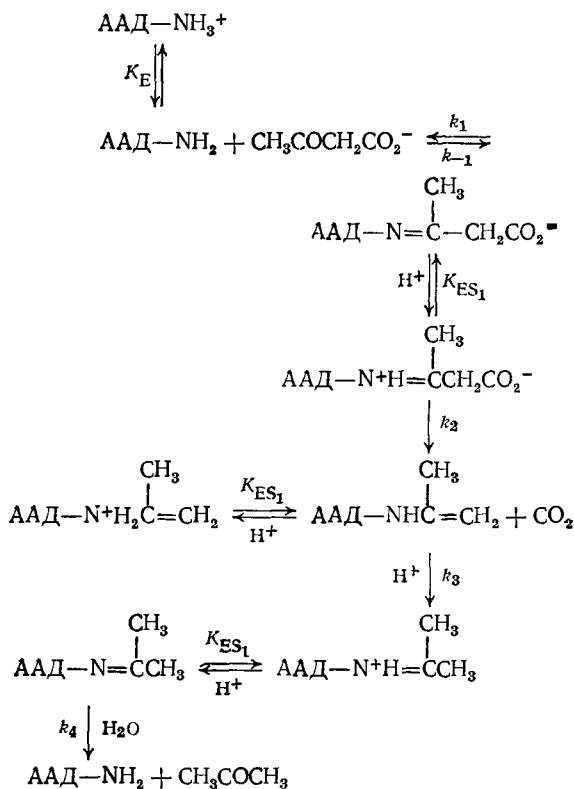
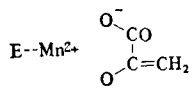


Рис. 6.4. Механизм действия ацетоацетатдекарбоксилазы (ААД) [1].

промежуточное соединение, представляющее собой образованное ацетоном основание Шиффа. После кислотного гидролиза фермента, обработанного радиоактивным $3\text{-}^{14}\text{C}$ -ацетоацетатом, из гидролизата был выделен содержащий радиоактивную метку пептид, в состав которого входит N^ϵ -изопропиллизин. Фермент также катализирует дедейтерирование ацетона- d_6 в воде и обмен карбонильного атома кислорода между ацетоном или ацетоацетатом и водой. Судя по колоколообразной рН-зависимости скорости ферментативной реакции, в катализе принимают уча-

ствие основание с pK_a 5,5 и кислота с pK_a 6,5. Было установлено, что основание представляет собой ϵ -аминогруппу лизина, выступающую в роли нуклеофила при образовании основания Шиффа, а кислота с pK_a 6,5 действует как общий кислотный катализатор протонирования енаминового промежуточного соединения. Все эти данные согласуются с механизмом, представленным на рис. 6.4.

Оксалоацетатдекарбоксилаза [10] из *Micrococcus lysodeicticus* катализирует декарбоксилирование оксалоацетата (β -кетокислота). Реакция протекает с той же стехиометрией, что и в случае ацетоацетатдекарбоксилазы [8]. Однако для проявления ферментативной активности оксалоацетатдекарбоксилазе необходим ион Mn^{2+} . Кроме того, этот фермент нечувствителен к действию борогидрида натрия. Такое различие в механизмах аналогично наблюдаемому при ферментативной альдольной конденсации, где в случае ферментов I класса реакция протекает через образование основания Шиффа, а ферменты II класса требуют присутствия ионов металлов. Оксалоацетатдекарбоксилаза из трески катализирует также восстановление борогидридом натрия пирувата, образующегося в результате ферментативной реакции, на что указывает образование D-лактата в присутствии фермента, восстановителя и ионов марганца (II). По-видимому, как восстановление, так и декарбоксилирование протекают через образование комплекса между ферментом, ионом металла и молекулой субстрата (разд. 9.2.2), в котором ион металла, оттягивая на себя электроны, стабилизирует возникающий в ходе декарбоксилирования енолят-ион:



Различие в механизмах гидролиза под действием химотрипсина и карбоксипептидазы и в механизмах декарбоксилирования под действием металлозависимых ферментов и ферментов, действующих через основание Шиффа, является отражением различия в восприимчивости карбонилсодержащих соединений к кислотному и основному катализу. Нуклеофильные и основные свойства боковых цепей белковой молекулы вполне достаточны для проявления ферментом каталитической активности, тогда как ионы металлов являются гораздо более эффективными кислотными катализаторами по сравнению с протонами, о чем убедительно свидетельствует пример металлоферментов. Другая причина широкой распространенности металлоферментов связана, вероятно, с полидентатным характером комплексов металлов. Строго определенное пространственное расположение не-

скольких реагентов внутри одного и того же комплекса позволяет легко оптимизировать действие эффектов сближения и ориентации.

6.6. Ферментативный перенос протона: металлоферменты

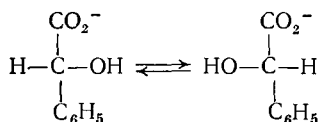
Протекание большого числа ферментативных реакций невозможно в отсутствие ионов металлов, активно участвующих в каталитическом процессе. Природа ионов металлов, необходимых для проявления ферментативной активности, варьируется в широких пределах — от ионов щелочных металлов Na^+ и K^+ и двухзарядных ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} до редко встречающихся многозарядных ионов ванадия и молибдена. Ионы металлов могут выполнять чисто структурные функции, однако чаще они прочно связаны с активным центром, принимая непосредственное участие в каталитической реакции. В этом случае роль иона металла может сводиться к стереоспецифическому образованию комплекса с молекулой субстрата, например с ее фосфатной группой. При катализе окислительно-восстановительными ферментами ион металла выступает в качестве переносчика электронов, осуществляя обратимый переход между двумя состояниями окисления.

Однако чаще всего непосредственно участвующий в ферментативной реакции ион металла выполняет, как и в обычных органических реакциях, роль кислоты Льюиса, которая действует аналогично протону, но с большей эффективностью (т. е. является суперкислотой, см. гл. 9). В таких реакциях всегда наблюдается одновременный перенос протона между ферментом и субстратом, поэтому в некотором смысле их можно рассматривать как катализируемый ионами металла ферментативный перенос протона. В качестве примера рассмотрим механизм реакции, катализируемой карбоксипептидазой.

Карбоксипептидаза — это металлофермент, содержащий один атом цинка на молекулу белка. Карбоксипептидаза катализирует гидролиз С-концевой пептидной связи в белках и олигопептидах и сложных эфиров α -оксикислот. Кинетический изотопный эффект растворителя равен 2 при гидролизе сложноэфирного субстрата О-(*транс*-циннамоил)-L- β -фениллактата и всего лишь $1,33 \pm 0,15$ при гидролизе пептида N-(N-бензоилглицил)-L-фенилаланината [11]. По данным рентгеноструктурного анализа карбоксипептидаза представляет собой глобулярный белок, в котором содержится один атом цинка, координированный двумя остатками гистидина. Кроме того, в состав активного центра входят карбоксильная (Glu-270), фенольная (Tyr-248) и гуанидиновая (Arg-145) группы. Последняя образует ионную

6.7. Ферментативный перенос протона: рацемазы миндальной кислоты

Насколько можно судить по имеющимся к настоящему времени данным, катализ рацемазой миндальной кислоты осуществляется по простейшему ферментативному механизму переноса протона. Этот фермент, выделенный из *Pseudomonas putida*, катализирует реакцию эпимеризации [14], для осуществления которой не требуется присутствие кофактора.



В ходе этой реакции возможен дейтериевый обмен с растворителем, однако он идет с довольно низкой скоростью. При использовании в качестве субстрата D-манделата и проведении реакции в среде тритированного растворителя меченые D- и L-продукты образуются в эквимольных количествах, что указывает на существование симметричного промежуточного соединения. Эти данные свидетельствуют об образовании промежуточного α -карбаниона, причем в роли акцептора протона выступает ферментативное основание. Лимитирующей стадией является перенос протона, поскольку первичный дейтериевый изотопный эффект достигает 5. Внутри фермент-субстратного комплекса эпимеризация идет с константой скорости порядка 10^3 с^{-1} , что соответствует верхнему пределу скорости ферментативного переноса протона.

6.8. Ферментативный перенос протона: лизоцим

Лизоцим катализирует гидролиз $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидных связей мукополисахаридов, входящих в состав клеточных стенок некоторых микроорганизмов [15]. Помимо этого природного субстрата, который состоит из N-ацетилмураминовой кислоты и N-ацетилглюкозамина, лизоцим катализирует также гидролиз хитина (поли-N-ацетил- β -глюкозамина) и продуктов его разложения, а также некоторых β -арилди-N-хитобиозидов. Подробно изучена трехмерная структура лизоцима: он представляет собой глобулярный белок, по форме отдаленно напоминающий бабочку, одно «крыло» которой содержит значительное количество спиральных фрагментов, а другое состоит в основном из складчатых β -структур. Активный центр расположен между «крыльями» и организован в виде щели, или впадины, способной вмещать длинноцепочечную полимерную молекулу природного субстрата.

Каталитический процесс в активном центре осуществляется, по-видимому, с участием карбоксильных групп аспарагиновой

кислоты Asp-52 и глутаминовой кислоты Glu-35. Механизм действия лизоцима — фермента с наиболее изученной структурой — по-прежнему остается во многом неясным. Было предложено три различных механизма:

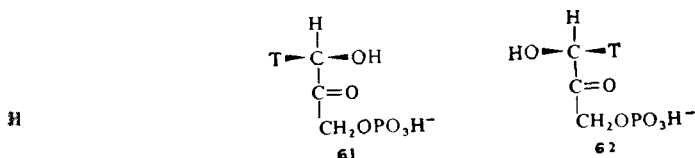
1. Роль нуклеофила выполняет ближайшая к разрываемой связи N-ацетиламиногруппа субстрата, а роль донора протонов — аспарагиновая кислота.
2. Тот же, что и выше, но действие N-ацетиламиногруппы дополнительно усиливается за счет выступающей в качестве акцептора протона ионизованной карбоксильной группы глутаминовой кислоты Glu-35.
3. Роль нуклеофила выполняет ионизованная карбоксильная группа аспарагиновой кислоты Asp-52, а роль донора протонов — карбоксильная группа глутаминовой кислоты Glu-35.

Константа скорости катализируемого лизоцимом гидролиза *n*-нитрофенил-2-ацетида-4-О-(2-ацетида-2-дезокс-β-*D*-глюкопиранозил)-2-дезоксиглюкопиранозид в 20 раз выше, чем в случае *n*-нитрофенил-4-О-(2-ацетида-2-дезокс-β-*D*-глюкопиранозил)-β-*D*-глюкопиранозид [16], что указывает на важную роль ацетамидной группы.

Однако результаты кинетического исследования гидролиза небольших субстратов свидетельствуют о том, что более предпочтительным является согласованный механизм с участием донора и акцептора протона или комбинированный механизм с участием донора протона и нуклеофила. Было установлено, что лизоцим способен катализировать реакцию трансгликозилирования. Это свойство фермента легло в основу способа синтеза *n*-нитрофенил-β-*D*-глюкозида и соответствующего олигомера. Поскольку лизоцим катализирует гидролиз гликозидных связей, вблизи которых ацетиламиногруппы отсутствуют, можно заключить, что анхимерное содействие со стороны N-ацетиламиногруппы не является постоянным элементом механизма ферментативного расщепления гликозидных связей. Границы активного центра лизоцима точно не определены, однако ясно, что его размеры должны быть велики, поскольку фермент способен взаимодействовать с гексасахаридами, и, кроме того, кинетика реакции сильно зависит от длины сахаридного субстрата. Это означает, что лизоцим должен отличаться склонностью к образованию непродуктивных комплексов (т. е. таких фермент-субстратных комплексов, которые не приводят к образованию продуктов реакции). Особенно убедительно выглядят данные, свидетельствующие об образовании оксокарбониевого иона и участии в катализе глутаминовой кислоты Glu-35. Сохранение конфигурации аномерного центра позволяет заключить, что если оксокарбониевый ион возникает в ходе катализа, то его пространственное строение жестко фиксируется ферментом.

6.9. Ферментативный перенос протона: стереохимия

Применение в качестве субстратов изотопно-меченных карбоновых кислот является удобным инструментом исследования стереохимии ферментативного переноса протона. В отличие от органических реакций в ферментативных реакциях стереоспецифический перенос протона является скорее правилом, чем исключением, что обусловлено асимметричной природой поверхности белковой молекулы. В качестве примера можно привести две реакции изотопного обмена между дигидроксиацетонфосфатом и тритированной водой, катализируемые ферментами альдолазой и триозофосфатизомеразой. В ходе этих реакций с водой обмениваются разные α -водородные атомы кетона: если в результате изомеризационной реакции образуется меченное тритием соединение **6.1**, то альдолазная реакция приводит к соединению **6.2**.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bender M. L., Kezdy F. J. in Proton Transfer Reactions, Caldin E., Gold V. (Eds), Chapman and Hall, London, 1975, Chapter 12. Из этого источника взята (с разрешения) большая часть настоящей главы.
2. Дженкс В. Катализ в химии и энзимологии. — М.: Мир, 1972; Jencks W. P., Gilchrist M., J. Am. Chem. Soc., **90**, 2622 (1968).
3. См. обзор: Jencks W. P., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **36**, 1 (1971).
4. Bender M. L., Kezdy F. J., Ann. Rev. Biochem., **34**, 49 (1965).
5. Hess G. P., in The Enzymes, Boyer P. D. (Ed.), Vol. 3, 3rd ed., Academic Press, New York, 1971, p. 231.
6. Rose I. A., in The Enzymes, Vol. 2, 3rd ed., Boyer P. D. (Ed.), Academic Press, New York, 1970, p. 281.
7. Hamilton G. A., Prog. Bioorg. Chem., **1**, 83 (1971); Hunkapiller M. W., Smallcombe S. H., Whitaker D. R., Richards J. H., Biochemistry, **12**, 4732 (1973); Lucas E. C., Williams A., Biochemistry, **8**, 5125 (1969); Drenth J., Janssonius J. N., Koekoek R., Swen H. M., Wolthers B. G., Nature, **218**, 929 (1968); Bender M. L., Brubacher L. J., J. Am. Chem. Soc., **88**, 5880 (1966).
8. Bender M. L., Clement G. E., Gunter C. R., Kezdy F. J., J. Am. Chem. Soc., **86**, 3697 (1964).
9. Berndt M. C., De Jersey J., Zerner B., J. Am. Chem. Soc., **99**, 8332 (1977).
10. Herbert D., Methods Enzymol., **1**, 753 (1955).
11. Kaiser E. T., Kaiser B. L., Acc. Chem. Res., **5**, 219 (1972).
12. Coleman J. E., Prog. Bioorg. Chem., **1**, 159 (1971).
13. Breslow R., Wernick D., J. Am. Chem. Soc., **98**, 259 (1976).
14. Hegeman D., Rosenberg Y., Kenyon G. L., Biochemistry, **9**, 4036 (1970).
15. Phillips D. C., Sci. Am., **215**, No 5, 78 (1966).
16. Lowe G., Sheppard G., J. Chem. Soc. Chem. Commun., **1968**, 529.
17. Reider S. V., Rose I. A., J. Biol. Chem., **234**, 1007 (1959).

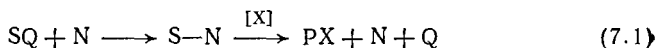
НУКЛЕОФИЛЬНЫЙ И ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ

7.1. Введение

Катализируемые нуклеофилами и электрофилами процессы включают целый ряд самостоятельных реакций, каждую из которых можно рассматривать как некаталитическую [1, 2]. В чем же тогда различие между нуклеофильной (или электрофильной) реакцией и реакцией, катализируемой нуклеофилом (или электрофилом)?

Для того чтобы катализируемый нуклеофилом (N) или электрофилом процесс протекал с достаточно высокой скоростью, должны быть выполнены следующие условия:

1. Нуклеофильный или электрофильный катализатор должен прежде всего взаимодействовать с исходным субстратом [уравнение (7.1)].
2. Промежуточный продукт должен обладать более высокой реакционной способностью по отношению к компоненту реакционной смеси X или быстрее распадаться самопроизвольно, чем исходный субстрат $S-Q$ [3].



Иными словами, катализатор должен быть чрезвычайно реакционноспособным нуклеофилом (электрофилом), а промежуточный продукт должен необычайно легко реагировать с нуклеофилом (электрофилом) или претерпевать другие превращения.

3. Равновесие между катализатором и субстратом, приводящее к образованию промежуточного продукта, не должно быть таким же благоприятным, как в случае исходного субстрата и конечных продуктов реакции.

Нуклеофильный и электрофильный катализ известен уже в течение многих лет, но свое теперешнее название эти процессы получили сравнительно недавно. Примеров катализируемых нуклеофилами и электрофилами реакций так много, что, по-видимому, нецелесообразно даже пытаться все их перечислить. В этой главе предпринята попытка подчеркнуть их важность в химии и разобрать механизм на примере некоторых наиболее интересных реакций. Примеры ферментативных процессов, в которых реализуется катализ этого типа, обсуждаются в гл. 8.

7.2. Нуклеофильный катализ

7.2.1. Нуклеофильность

Эффективность нуклеофильного катализа целиком определяется нуклеофильными свойствами катализатора. Что же подразумевается под понятием нуклеофильность и какие факторы определяют нуклеофильность соединения? К сожалению, простой и однозначной корреляции между строением вещества и его нуклеофильностью не существует. Эдвардс [4] предложил определять нуклеофильность двумя параметрами, один из которых связан с поляризуемостью или окисляемостью, а другой определяется классической основностью:

$$\log \frac{k}{k_0} = \alpha P + \beta H \quad (7.2)$$

Здесь за меру поляризуемости P взята относительная молярная рефракция:

$$P = \log \frac{R_N}{R_{H_2O}} \quad (7.3)$$

где R — показатель преломления и N — нуклеофил, а H — функция основности:

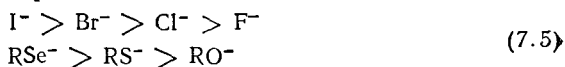
$$H = pK_a + 1,74 \quad (7.4)$$

Уравнение (7.2) выполняется для многих реакций, идущих в присутствии различных нуклеофилов.

Если, однако, рассматривать отдельный нуклеофильный атом, то можно заметить приближенную корреляцию между основностью и нуклеофильностью [уравнение (7.4)]. Действительно, как видно из рис. 5.9, при незначительном варьировании структуры аминов существует количественная логарифмическая корреляция между основностью и нуклеофильностью. Количественные зависимости такого вида можно рассматривать как подтверждение справедливости уравнений Бренстеда и Гаммета.

Когда изменения в структуре катализатора затрагивают нуклеофильный атом, всякого рода корреляции между основностью и нуклеофильностью отсутствуют. Например, бутилмеркаптит натрия характеризуется такой же основностью, как и соответствующий феноксид, но нуклеофильность первого по отношению к насыщенному атому углерода в 10^3 раз выше. С другой стороны, феноксид- и бромид-ионы обладают одинаковой нуклеофильностью по отношению к насыщенному атому углерода, но их основность различается в 10^{17} раз. Корреляции между основностью и нуклеофильностью часто не существует даже для атомов одной группы периодической системы Менделеева. На-

пример, в воде нуклеофильность по отношению к насыщенному углероду уменьшается в рядах



В этих рядах наиболее сильные нуклеофилы образуют наименее прочные связи элемент — углерод, что говорит об отсутствии корреляции между кинетикой и термодинамикой в данных процессах. Неоднократно принималось, что в переходном состоянии электронное облако нуклеофила возмущается под действием электрофильного центра субстрата. Поляризуемость такого рода может вполне удовлетворительно объяснять приведенные выше экспериментальные данные, однако при всестороннем анализе необходимо принимать во внимание такие факторы, как перекрывание орбиталей, энергию сольватации и стерические эффекты. Особую важность в определении нуклеофильности анионов приобретают эффекты сольватации. В гл. 3 уже было показано, как изменение природы растворителя обращает ряд нуклеофильности галогенид-ионов.

Если в непосредственной близости от нуклеофильного атома находится электроотрицательный атом, содержащий одну или несколько неподеленных электронных пар, то это приводит к существенному изменению нуклеофильности катализатора. Примерами таких нуклеофилов являются гидроксиламин, гидразин, а также гидропероксид-, гипохлорит-, оксимат- и гидроксамат-ион. Высокую нуклеофильность этих соединений нельзя объяснить с точки зрения их поляризуемости и основности. Реакционная способность данных нуклеофилов повышается вследствие стабилизации переходного состояния нуклеофильной реакции электронами неподеленной пары соседнего атома. Например, в реакции аниона гипохлорита с электрофилами происходит уменьшение эффективного заряда на атоме кислорода. Атом хлора стабилизирует такое «перераспределение» электронной плотности, предоставляя электронные пары с несвязывающих орбиталей. Это явление называется альфа-эффектом [5].

Относительная нуклеофильная (электрофильная) реакционная способность зависит не только от природы самого нуклеофила (электрофила), но и от природы атакуемого субстрата. Анализ многочисленных реакций замещения показывает, что для ряда субстратов скорости зависят главным образом от обычной *основности* нуклеофилов по отношению к протону, а для других субстратов — от *поляризуемости* нуклеофила. Характер зависимости в данном случае определяет природа электрофильного центра. Если электрофильный центр проявляет свойства *жесткой* (неполяризуемой) кислоты, то реакционную способность определяет *основность*. Если же электрофильный центр является

мягкой (поляризуемой) кислотой, то на первый план выходит фактор *поляризуемости*. Например, такие электрофильные центры, как RCO^+ , H^+ , RSO_2^+ , $(\text{RO})_2\text{PO}^+$ и $(\text{RO})_2\text{B}^+$, быстро реагируют с сильноосновными по отношению к протону и не слишком *поляризуемыми* нуклеофилами типа OH^- и F^- . Другие же электрофилы типа RCH_2^+ , R_2P^+ , RS^+ , Br^+ , R_2N^+ , RO^+ и Pt^{2+} быстро реагируют с сильно поляризуемыми нуклеофилами типа I^- и R_3P^- . Приведенные здесь факты обобщены с точки зрения так называемого принципа «жестких и мягких кислот и оснований» [6], согласно которому *жесткие* электрофилы (кислоты) быстро взаимодействуют с *жесткими* нуклеофилами (основаниями), а *мягкие* электрофилы (кислоты) — с *мягкими* нуклеофилами (основаниями). Это правило справедливо для реакций, идущих по $\text{S}_{\text{N}}2$ и $\text{E}2$ механизмам, и в ряде случаев приложимо к ферментативным процессам.

Данные, приведенные в табл. 7.1 и 7.2, позволяют оценить относительную нуклеофильность по отношению к карбонильному атому углерода, тетраэдрическому атому фосфора, а также насыщенному атому углерода. Из табл. 7.1 следует, что ключевым фактором, определяющим активность нуклеофила по отношению к *n*-нитрофенилацетату, служит его основность. Некоторые исключения из этого правила характерны для нуклеофи-

Таблица 7.1. Реакционная способность нуклеофилов по отношению к *n*-нитрофенилацетату и изопропилметилфторфосфонату^а

Нуклеофил	pK_{a} сопряженной кислоты	<i>n</i> -Нитрофенилацетат	Изопропилметил- фторфосфонат
HOO^-	11,5	$2 \cdot 10^5$	$1,0 \cdot 10^5$
Ацетоксимат	12,4	$3,6 \cdot 10^3$	—
Салнциальдоксимат	9,2	$3,2 \cdot 10^3$	$1,5 \cdot 10^3$
OH^-	15,7	$9 \cdot 10^2$	$1,6 \cdot 10^3$
PhO^-	10,0	$1 \cdot 10^2$	34
NH_2OH	6	$1 \cdot 10^2$	1,3
OCl^-	7,2	$1,6 \cdot 10^3$	$7 \cdot 10^2$
CO_3^{2-}	10,4	1,0	75
NH_3	9,2	16	—
CN^-	10,4	11	—
PhS^-	6,4	—	$7,4 \cdot 10^{-3}$
PhNH_2	4,6	$1,5 \cdot 10^{-2}$	—
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	5,4	0,1	—
NO_2^-	3,4	$1,3 \cdot 10^{-3}$	—
CH_3CO_2^-	4,8	$5 \cdot 10^{-4}$	—
F^-	3,1	$1 \cdot 10^{-3}$	Очень активный
$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$	1,9	$1 \cdot 10^{-3}$	Неактивный
H_2O	-1,7	$6 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$

^а Из работы: Edwards J. O., Pearson R. G., J. Am. Chem. Soc., 84, 16 (1962).
© 1962 by the American Chemical Society. Константы скорости даны в л/(моль мин).

Таблица 7.2. Реакционная способность нуклеофилов по отношению к метилхлориду^a

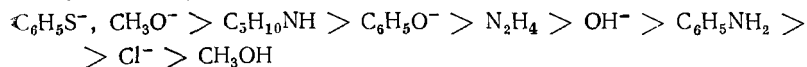
Нуклеофил	k , л/(моль·с)	Нуклеофил	k , л/(моль·с)
SO_3^{2-}	$2,3 \cdot 10^{-4}$	OH^-	$1,2 \cdot 10^{-6}$
$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$	$1,7 \cdot 10^{-4}$	N_3^-	$8 \cdot 10^{-7}$
$\text{SC}(\text{NH}_2)_2$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	Br^-	$5 \cdot 10^{-7}$
I^-	$1,2 \cdot 10^{-5}$	NH_3	$2,2 \cdot 10^{-7}$
CN^-	$1 \cdot 10^{-5}$	Cl^-	$1,1 \cdot 10^{-7}$
SCN^-	$3,2 \cdot 10^{-5}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$	$9 \cdot 10^{-8}$
NO_2^-	$1,8 \cdot 10^{-5}$	H_2O	$1 \cdot 10^{-10}$

^a Из работы: Edwards J. O., Pearson R. G., J. Am. Chem. Soc., 84, 16 (1962).
 © 1962 by the American Chemical Society.

лов, содержащих близко расположенные электроотрицательные атомы с неподеленными парами электронов, нуклеофильность которых заметно увеличена благодаря α -эффекту. Данные табл. 7.1шний раз подчеркивают тот факт (гл. 6), что при одних и тех же значениях pK_a азотсодержащие нуклеофилы обладают более высокой реакционной способностью, чем кислородсодержащие нуклеофилы. Поведение нуклеофилов по отношению к тетраэдрическому атому фосфора, как следует из табл. 7.1, аналогично. Реакционные центры *n*-нитрофенилацетата и фторфосфоната можно рассматривать как жесткие кислоты или электрофилы.

Иная последовательность реакционной способности характерна для реакций с участием насыщенного атома углерода, данные для которых приведены в табл. 7.2. Хотя и поляризуемость, и основность одновременно влияют на нуклеофильность катализатора, действие *первого фактора существенно преобладает*. Важность фактора *поляризуемости* в реакциях по насыщенному атому углерода ярко проявляется при анализе реакционной способности диэтилмалонат- и этоксид-ионов по отношению к этилбромиду. Несмотря на то что основность этоксид-иона в 500 раз выше основности диэтилмалонат-иона, он реагирует с этилбромидом в два раза медленнее, чем диэтилмалонат-ион.

По отношению к ароматическому атому углерода ряд нуклеофильной реакционной способности выглядит так:



Константы скорости рассматриваемых реакций изменяются в довольно широких пределах: метоксид-ион реагирует в 10^4 раз быстрее анилина, который в свою очередь в 10^9 раз активнее

метанола. Нуклеофильность по отношению к ароматическому углероду определяется, очевидно, и *поляризуемостью*, и *основностью*.

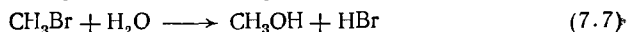
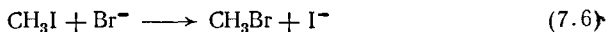
Принцип *жесткости-мягкости* можно с успехом использовать для подбора катализаторов реакций замещения. Правила здесь предельно просты: если уходящая группа — *жесткое* основание, то в качестве катализатора нужно использовать *жесткий* электрофил (и наоборот). Совершенно аналогично если электрофильный центр *жесткий*, то катализатором должен быть *жесткий* нуклеофил (и наоборот) [3—8].

7.2.2. Механизмы нуклеофильного катализа

Каталитическое действие основания или нуклеофила может быть проявлением либо общего основного, либо нуклеофильного катализа (гл. 6). Ниже приведены принципиальные критерии, пользуясь которыми можно распознать реакцию, катализируемую нуклеофилом: 1) образование промежуточных соединений, структура и кинетическое поведение которых действительно указывают на то, что они лежат в координате реакции; 2) выделение промежуточных продуктов в индивидуальном виде; 3) зависимость относительной каталитической активности от нуклеофильности, а не от основности в соответствии с приведенными выше рядами реакционной способности, наличие стерических эффектов и проявление α -эффекта; 4) наличие эффекта общего иона уходящей группы субстрата (что равносильно рассмотрению промежуточного продукта как исходного вещества); 5) отсутствие первичного изотопного эффекта растворителя при переходе к оксиду дейтерия и 6) природа образующихся продуктов в некаталитической и каталитической нуклеофильных реакциях [9].

7.2.3. Галогенид-ионы как катализаторы

В качестве примера нуклеофильного катализа рассмотрим катализируемый бромид-ионом гидролиз метилиодида:



В этой реакции нуклеофильного замещения метилиодид быстрее реагирует с бромид-ионом, чем с водой, а промежуточно образующийся метилбромид быстрее реагирует с водой, чем с исходным субстратом. В результате принципиальные требования, предъявляемые к катализируемым нуклеофилами реакциям, оказываются выполненными, хотя мы и не воспользовались ни одним из критериев, касающихся механизма каталитической

реакции [10]. На первый взгляд может показаться странным, что бромид-ион может одновременно быть и хорошим нуклеофилом, и подходящей уходящей группой, но с позиций принципа микроскопической обратимости это действительно возможно,

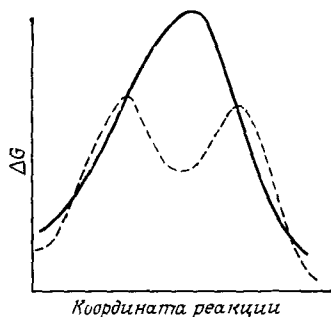
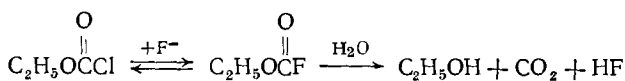


Рис. 7.1. Гидролиз метилиодида. Сплошная линия описывает некаталитическую реакцию, штриховая — катализ под действием бромид-иона.

если только рассматривать не одну основность реагентов. Нуклеофильность и способность субстрата легко диссоциировать зависят от разных факторов (поляризуемости и прочности связи), и, следовательно, соответствующим образом подобранный субстрат может обладать обоими этими свойствами. На рис. 7.1 приведены энергетические диаграммы катализируемой и соответствующей некатализируемой реакций. Взаимосвязь между энергетическими профилями обоих процессов можно трактовать с позиций простейшей теории катализа: при замене маршрута реакции на более сложный высота каждого энергетического барьера становится меньше высоты барьера некаталитической реакции.

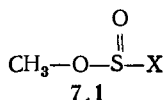
Катализируемый фторид-ионом гидролиз этилхлорформиата идет по аналогичному механизму нуклеофильного катализа.

Действительно, в неводном растворителе из хлорформиата легко получить фторформиат, который примерно в 30 раз быстрее гидролизует, чем его хлоридный предшественник.



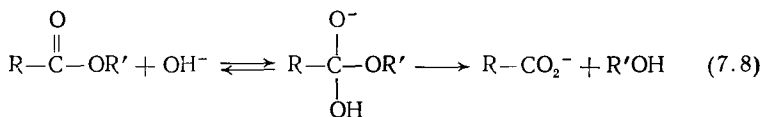
Катализ галогенид-ионами наблюдается и в катализируемых кислотами реакциях. Например, скорость катализируемого хлорной кислотой гидролиза метил-*n*-толуолсульфината и сложных эфиров сернистой кислоты увеличивается при добавлении в раствор хлорида и бромида натрия, причем в случае бромида натрия каталитический эффект выше. Роль галогенид-ионов в реакциях с разрывом связи сера — кислород можно объяснить, допуская возможность перевода сложных эфиров в легко гидролизующие сульфенилхлорид или сульфенилбромид (7.1). С таким механизмом катализа согласуется и более высокая активность бромида по сравнению с хлоридом, так как бромид является более сильным нуклеофилом (а HBr — более сильной кислотой). При гидролизе глюкозо-6-фосфата галогеноводородные

кислоты являются более сильными катализаторами по сравнению с хлорной кислотой, что легко объяснить с тех же позиций. Эта протекающая по механизму А-2 реакция (катализируется кислотой и имеет второй порядок), которая сопровождается разрывом связи углерод — кислород, вероятно, включает нуклеофильную атаку галогенид-ионом на аномерный атом углерода с образованием гликозилгалогенида, быстро превращающегося затем в продукты реакции.

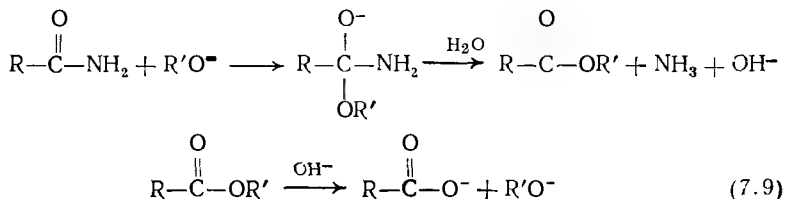


7.2.4. Гидроксианионы как катализаторы

Хотя омыление сложных эфиров в щелочных водных растворах часто трактуют как пример нуклеофильного катализа, на самом деле этот процесс следует рассматривать как прототируемый нуклеофилом гидролиз, так как в ходе реакции катализатор не регенерируется [9].



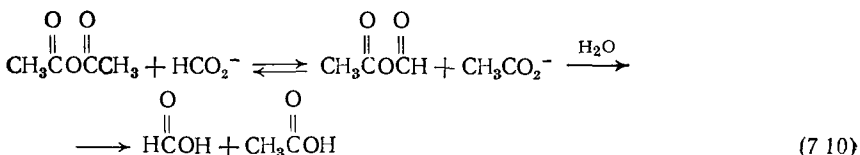
Эта реакция, включающая присоединение гидроксид-иона к карбонильной группе с образованием нестабильного промежуточного продукта и затем распад последнего, происходит по механизму нуклеофильного катализа, в ходе которого регенерации нуклеофила не происходит. Напротив, катализируемый алкоксид-ионом алкоголиз амидов является примером истинного нуклеофильного катализа, идущего по тому же механизму, что и омыление сложных эфиров.



Нуклеофильным катализатором гидролиза амидов может быть либо спирт, либо алкоксид-ион. На это указывают следующие факторы: 1) спирт более сильный нуклеофил, чем вода; 2) по отношению к производным карбоновых кислот алкоксид-ион является лучшим нуклеофилом по сравнению с гидроксид-ионом

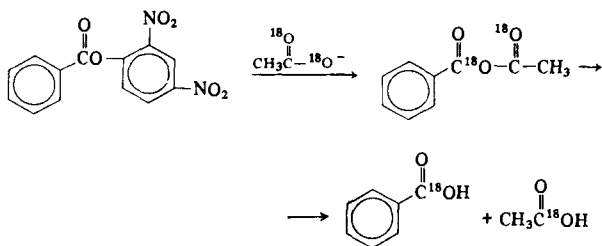
и 3) гидролитическая лабильность сложных эфиров выше, чем амидов.

Карбоксилат-ионы катализируют гидролиз ряда производных карбоновых кислот. Как отмечалось в гл. 5, некоторые из этих реакций идут по механизму общего основного катализа, а другие — по механизму нуклеофильного катализа. Примером нуклеофильного катализа служит катализируемый формиат-ионом гидролиз уксусного ангидрида:



Постулируемый промежуточный продукт [схема (7.10)] — смешанный ангидрид уксусной и муравьиной кислот — гидролизуется значительно легче, чем исходный уксусный ангидрид. Более того, катализ формиат-ионом значительно сильнее, нежели ацетат-ионом, хотя основность ацетата выше. Эти результаты хорошо согласуются с показанным на схеме (7.10) механизмом гидролиза.

Протекание нуклеофильного катализа при гидролизе ацетат-ионом сложных эфиров 2,4-динитрофенола доказано экспериментально с использованием меченных изотопом ^{18}O соединений и анилина в качестве «ловушки» промежуточных продуктов.

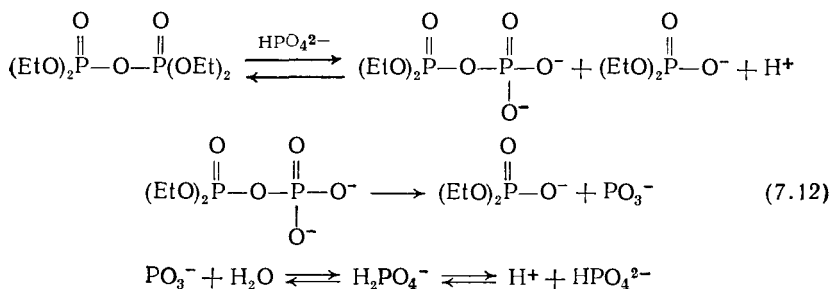


Если реакция действительно идет по механизму нуклеофильного катализа, то продукт реакции (бензойная кислота) должен быть обогащен изотопом кислород-18, так как превращение промежуточно образующегося смешанного ангидрида уксусной и бензойной кислот в продукты реакции должно в соответствии с относительной реакционной способностью ацильных и бензоильных производных включать диссоциацию ацильного фрагмента с разрывом связи $^{18}\text{O}\text{—C}$. Экспериментально было найдено, что один из меченых атомов исходного ацетат-иона действительно

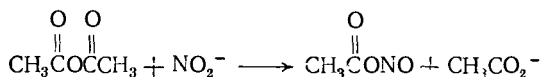
мигрирует с эффективностью 75% и находится в продукте гидролиза — бензойной кислоте. Следовательно, основной маршрут гидролиза катализируется нуклеофилом. Исследование катализируемого ацетат-ионом гидролиза 2,4-динитрофенилацетата в присутствии анилина, выполняющего роль «ловушки» промежуточно образующегося смешанного ангидрида, показало, что процесс идет только по механизму нуклеофильного катализа [11].

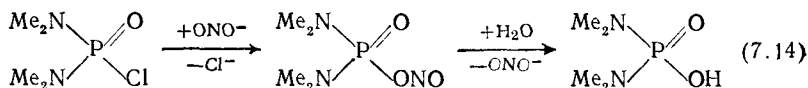
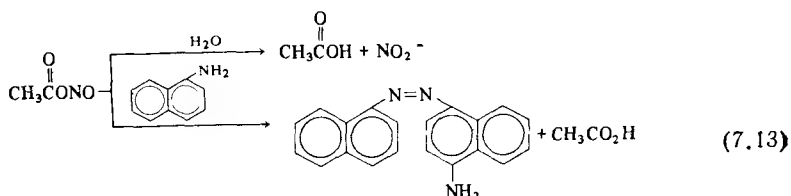
Фосфат-ион катализирует гидролиз *n*-нитрофенилацетата, сложных эфиров тиохолина, *N*-ацетилимидазола, хлорамфеникола, уксусного ангидрида, метилацетата, тетраэтилпирофосфата, а также реакцию диалкилсульфидов с иодом. Результаты кинетических исследований некоторых из этих реакций показывают, что реакционноспособной формой фосфат-иона, по-видимому, является монопротонированный фосфат-ион. Реакционная способность этой частицы по отношению к *n*-нитрофенилацетату примерно в 1000 раз ниже, чем у имидазола в соответствии с рядом нуклеофильности, приведенным в гл. 6.

С использованием меченых соединений и «ловушек» промежуточных частиц было установлено, что гидролиз тетраэтилпирофосфата также протекает по механизму нуклеофильного катализа с промежуточным образованием дианиона $(C_2H_5O)_2P(=O)OPO_3^{2-}$. Этот дианион должен обладать большей лабильностью, чем исходный нейтральный субстрат, превращаясь в конечном итоге в продукты реакции с регенерацией каталитически активного ортофосфат-иона HPO_4^{2-} :



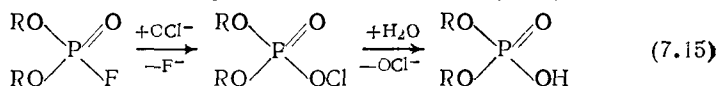
Катализаторами реакций с участием производных карбоновых и фосфорных кислот могут быть нуклеофилы с отчетливо выраженным α -эффектом: нитрит-, гипохлорит- и оксимат-ионы. Нитрит-ион, в частности, катализирует гидролиз уксусного ангидрида [уравнение (7.13)] и бис(диметиламино)хлорфосфата [уравнение (7.14)]:





Предположение о промежуточном образовании ацетилнитрита [уравнение (7.13)] основано на анализе продуктов реакции, полученных при добавлении α -нафтиламина. В этом случае традиционный гидролитический маршрут распада ацетилнитрита блокируется и в результате образуется 4-амино-1,1'-азонафталин.

Эффективным катализатором гидролиза изопропилметилфторфосфоната (зарина) служит гипохлорит-ион. Реакция имеет первый порядок как по субстрату, так и по катализатору, причем последний в ходе процесса не расходуется. Анионы типа хлорид-иона не обладают каталитической активностью. На основании этих данных был предложен механизм (7.15):

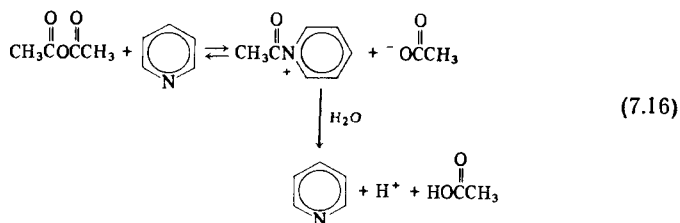


В ходе второй стадии рвется связь хлор — кислород. Гипохлорит-ион характеризуется примерно такой же нуклеофильностью по отношению к зарину, как и гидроксид-ион, однако основность последнего на восемь порядков выше. Этот факт, а также неустойчивость ацилгипохлоритов объясняют природу каталитического действия нуклеофила в данном случае.

7.2.5. Третичные амины как катализаторы

Пиридин давно и успешно применяется в синтезе как катализатор ацилирования многих типов молекул. В частности, ацилирование аминов, спиртов и фенолов под действием ацетилхлорида или уксусного ангидрида ведут в пиридиновом растворе или в присутствии каталитических количеств пиридина в инертном растворителе. В этих реакциях механизм каталитического действия пиридина совершенно аналогичен механизму катализируемого пиридином гидролиза уксусного ангидрида, который был установлен на основании большого числа исследований. В результате можно суммировать некоторые особенности ката-

лиза пиридином. 1) Если при использовании замещенных пиридинов не наблюдается стерических препятствий при отщеплении протона, то выполняется линейная зависимость между $\log k_{\text{набл}}$ и pK_a . Однако такие стерически затрудненные пиридины, как 2-пиколин, 2,6-лутидин и 2,4,6-коллидин, вообще не проявляют каталитических свойств. 2) Добавление ацетат-ионов резко замедляет реакции. 3) В присутствии гидроксилamina при взаимодействии с промежуточными продуктами образуются гидроксамовые кислоты. 4) Постулируемый промежуточный продукт — хлорид ацетилпиридиния — был выделен в индивидуальном виде при взаимодействии ацетилхлорида и пиридина в безводных условиях. Все эти наблюдения полностью согласуются с механизмом катализа, представленным на схеме (7.16):

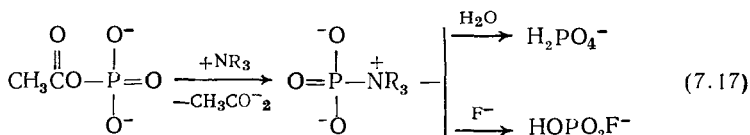


Промежуточный ион ациламмония, по-видимому, обладает наибольшей ацилирующей способностью среди всех известных ацилирующих агентов. Его не следует смешивать с протонированными амидами, протонирование которых по атому кислорода приводит к сохранению резонансной стабилизации.

Широкому распространению пиридинов как катализаторов ацилирования способствовало введение алкильных групп в 4-положение молекулы. При этом особенно эффективными оказались 4-диметиламинопиридин и 4-пиролидинопиридин. К сожалению, эти катализаторы активны только в апротонных растворителях. В этих средах из-за повышенной нуклеофильности основания при взаимодействии с ацилирующими агентами образуют большие количества N-ацилпиридиниевых солей, которые в растворах существуют в виде рыхлых ионных пар. Атака нуклеофила на активированный ион ацилия дополнительно промотируется за счет катализа общим основанием, в роли которого выступает противоион. Такие нуклеофильные катализаторы в тысячи раз эффективнее незамещенного пиридина. С примерами такого же множественного катализа мы еще столкнемся в гл. 11.

Гидролиз ацетилфосфата катализируется третичными аминами; реакции в присутствии пиридина, 4-метилпиридина, триэтилендиамина и триметиламина сопровождаются разрывом связи P—O. Эти реакции также являются примерами нуклеофильного

катализа, так как промежуточный фосфорилированный третичный амин удастся связать фторид-ионом с образованием фторфосфоната.

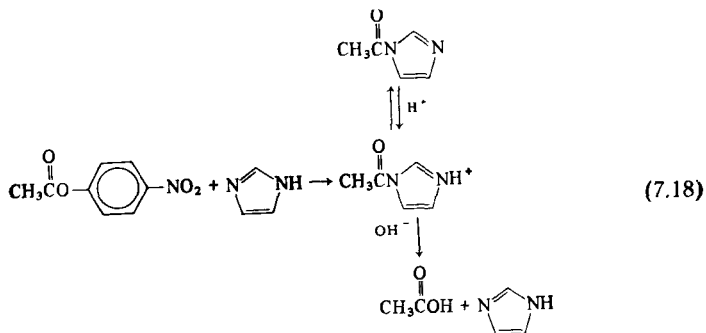


7.2.6. Имидазол как катализатор

Третичный амин, имидазол, нашел разнообразное применение как нуклеофильный катализатор благодаря следующим особенностям:

1. Имидазол — это фрагмент боковой цепи аминокислотного остатка гистидина, входящего в состав практически всех ферментов.
2. Величина pK_a этого нуклеофила равна 7,0, и поэтому он может функционировать в нейтральных средах и как основание, и как нуклеофил.
3. Первичные продукты нуклеофильной атаки имидазола на ацил- и фосфорилпроизводные, а именно ацил- и фосфорилимидазолы, обладают достаточно высокой лабильностью.

Имидазол катализирует многие реакции производных карбоновых кислот [12]. Наглядным примером, иллюстрирующим закономерности катализа имидазолом, служит гидролиз *n*-нитрофенилацетата. Когда концентрация субстрата существенно превышает концентрацию катализатора, скорость каталитического процесса зависит от концентрации неионизованной формы нуклеофила. Соответствующие эксперименты с использованием избытка имидазола также согласуются с этим выводом. Более того, спектральными методами удается зафиксировать образование и распад промежуточного лабильного соединения. Этот продукт был выделен в индивидуальном виде при проведении реак-



ции в неводной среде и охарактеризован как N-ацетилимидазол. Если учесть, что кинетика всего процесса согласуется с образованием и распадом N-ацетилимидазола, то механизм этой катализируемой нуклеофилом реакции можно представить схемой (7.18), причем скоростьюлимитирующей обычно является первая стадия [12].

Катализ имидазолом обязан сочетанию свойств хорошего нуклеофила и лабильного промежуточного продукта. Нуклеофильность имидазола по отношению к *n*-нитрофенилацетату в 10^5 раз выше нуклеофильности ацетат-иона. Однако отношение скоростей гидролиза N-ацетилимидазола и уксусного ангидрида, продуктов нуклеофильной атаки соответствующих агентов на субстрат, составляет примерно 0,1. Таким образом, вновь выполняются условия эффективного катализа нуклеофилом — высокая активность катализатора и лабильность промежуточного продукта.

Причина одновременного проявления этих двух свойств кроется в уникальной природе промежуточного продукта, подвергающегося нуклеофильной атаке со стороны нейтрального нуклеофила, например воды. Механизм этой атаки включает незатрудненное протонирование N-ацилимидазола ($pK_a \sim 5$), ведущее к частицам типа ацилтриалкиламмониевого иона, которые чрезвычайно лабильны к действию нуклеофилов. Неустойчивость N-ацилимидазолов по отношению к нуклеофилам легко объяснить, если рассматривать эти соединения как азотные аналоги ангидридов.

Как показано в табл. 7.3, гидролиз *n*-нитрофенилацетата катализируют многие другие производные имидазола и гистидина: N-метилимидазол, бензимидазол и его производные, а также содержащие гистидин пептиды. Так как катализ N-метилимидазолом столь же эффективен, как и катализ самим имидазолом, то образование нейтрального N-ацилимидазола не представляется необходимым. Как и при катализе производными пиридина, каталитические константы скорости для стерически близких имидазолов зависят от pK_a катализатора. Следовательно, при анализе эффективности катализа производными имидазола в первую очередь следует обращать внимание на их относительную основность.

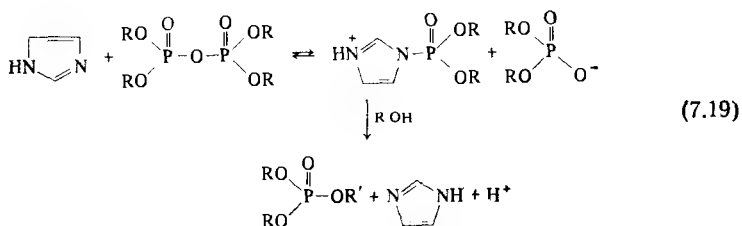
Несомненный интерес представляют попытки создания новых синтетических полипептидных катализаторов гидролиза *n*-нитрофенилацетата, обладающих более высокой активностью, чем имидазол [13]. Суммированные в табл. 7.3 данные показывают, что эта проблема еще далека от своего окончательного решения. Наиболее эффективным пока остается полипептид L-серил-γ-аминобутирил-L-гистидил-γ-аминобутирил-L-аспарагин-овая кислота, который в семь раз активнее имидазола по от-

Таблица 7.3. Катализ гидролиза *n*-нитрофенилацетата^a имидазолами

Катализатор	pK_a	k , с ⁻¹
Имидазолы		
имидазол	6,95	20,2
2-метилимидазол	7,75	2,7
4-метилимидазол	7,45	25,1
N-метилимидазол	7,05	0,5
4-бромимидазол	3,7	0,28
4-гидрокси метилимидазол	6,45	5,6
4-нитронмидазол	1,5 (9,1)	35,5
Гистидины		
гистидин	6,0	
N-ацетилгистидин	7,05	11,2
метиловый эфир гистидина	5,2	5,6
метиловый эфир N-бензоил-L-гистидина		
1-метилгистидин	6,5	
β-аспартилгистидин	6,9	
гистидилгистидин	6,8	
гистамин	6,0	7,0
карнозин	6,8	
ансерин	7,0	
карбобензоксн-L-гистидил-L-тирозин	6,25	8,9
этиловый эфир		
сополимер аланина с гистидином (8 : 1)		6,0
поли-L-гистидин		
бацитрацин	~6,0	<20
Gly-L-His-L-Ser		15
сополимер L-His-L-Ser		9,7
L-Ser-L-His-L-Asp		45
L-Thr-L-Ala-L-Ser-L-His-L-Asp		92
L-Ser-γ-NH ₂ Bu-L-His-γ-NH ₂ Bu-L-Asp		147
цикло L-Gly-L-His-L-Ser-Gly-L-His-L-Ser		7
сополимер L-His-L-Asp		~6
сополимер L-His-L-Lys		~6
сополимер L-His-L-Gln		~6
Бензимидазолы		
бензимидазол	5,4	0,96
2-метилбензимидазол	6,1	0,0375
6-аминобензимидазол	6,0	2,95
6-нитробензимидазол	3,05	4,8
4-гидроксибензимидазол	5,3	2,8
4-метоксибензимидазол	5,1	0,31
4-гидрокси-6-нитробензимидазол	3,05	3,75
4-гидрокси-6-аминобензимидазол	5,9	6,15
2-метил-4-гидрокси-6-нитробензимидазол	3,9	1,1
2-метил-4-гидрокси-6-аминобензимидазол	6,65	1,5
4-(2',4'-дигидроксифенил)имидазол	6,45	9,4

ношению к *n*-нитрофенилацетату. Значение pK_a этого полипептида пока неизвестно. Он проявляет некоторую стереоселективность при гидролизе оптически активных эфиров фенилаланина. Содержащий остатки гистидина полиэтиленимин также обладает каталитической активностью по отношению к *n*-нитрофенилацетату (гл. 12).

Имидазол, кроме того, выступает как нуклеофильный катализатор гидролиза ряда фосфатов. В отличие от 2,6-лутидина, который катализирует сольволиз тетрабензилпирофосфата по механизму общего основного катализа, стерически незатрудненные имидазол и *N*-метиylimидазол в этой реакции действуют как нуклеофильные катализаторы. Каталитический акт начинается с атаки амина на атом фосфора, сопровождающейся замещением дибензилфосфат-иона и образованием иона *N*-(дибензилфосфорил)имидазолия. Результаты кинетического анализа этой реакции в случае имидазола также согласуются с предположением о промежуточном образовании *N*-(дибензилфосфорил)имидазола.

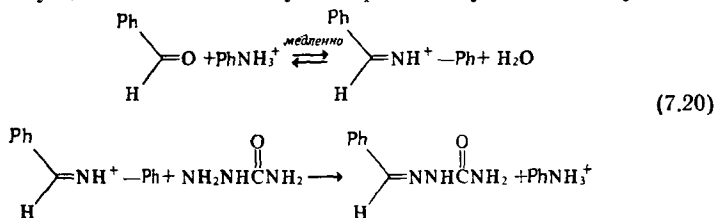


Третичные амины, фосфины, сульфиды, оксиды третичных аминов, а также оксиды фосфора катализируют множество самых разнообразных химических реакций. Среди них следует отметить катализируемую диалкилсульфидами реакцию дисульфидов с сульфеновой кислотой, катализ третичными фосфинами трансэтерификации фосфатов, фосфонатов и фосфинатов под действием алкилгалогенидов, катализируемое фосфиноксидом превращение изоцианатов в карбодиимиды, катализ *N*-оксидом пиридина реакции изоцианатов со спиртами, катализируемый триметиламином алкоголиз *N*-бензоилфосфорамидата, а также катализируемые диметилформамидом реакции хлорфосфатов со спиртами, кислотами и аминами. По-видимому, все эти реакции идут по механизму нуклеофильного катализа с образованием неустойчивых промежуточных соединений. Образование реакционноспособных промежуточных частиц доказано достаточно строго только для последней из перечисленных реакций.

7.2.7. Катализ первичными и вторичными аминами

Многие реакции с участием карбонильных соединений ускоряются в присутствии аммиака, а также первичных и вторичных аминов. Среди них ретроальдольная конденсация диацетонного спирта, конденсация по Михаэлю, декарбоксилирование β -кетокислот [14], конденсация по Кневенагелю, образование семикарбазонов и енолизация ацетона. В этих процессах субстрат и катализатор в ходе быстрой нуклеофильной реакции образуют либо свободные, либо протонированные имины, которые и выполняют функции промежуточных частиц в дальнейших превращениях. При этом равновесие между карбонильными соединениями и имидами устанавливается быстро даже в сравнительно мягких условиях.

Катионы аминов также катализируют некоторые реакции путем образования промежуточных иминов [15]. Например, ионы анилина катализируют синтез семикарбазонов из производных бензальдегида [уравнение (7.20)]. Активность этих катализаторов в 10—1000 раз выше активности других сопоставимых по силе кислот. На промежуточное образование иминов в ходе катализа указывает целый ряд факторов. 1) В разбавленных растворах семикарбазида N-бензилидинанилина диссоциируют на альдегид и семикарбазон, причем относительное содержание семикарбазона зависит от концентрации семикарбазида. 2) За исключением сильно разбавленных растворов, скорость катализируемого ионами анилина образования семикарбазона не зависит от концентрации семикарбазида, и скорость катализируемого ионами анилина образования семикарбазона практически целиком определяется скоростью образования имина. 3) Скорость катализируемого ионами анилина образования семикарбазона совпадает со скоростью катализируемого ионами анилина образования оксимов. Таким образом, все эти данные дают достаточно оснований считать, что катализ ионами анилина осуществляется по нуклеофильному механизму.



Катализ ионами аммония наблюдается в реакциях иодирования ацетона и обмена α -водорода в изомасляном альдегиде-2-d. Обмен дейтерия в изомасляном альдегиде-2-d в присутствии свободного метиламина, когда альдегид находится преимущест-

венно в виде имина, зависит от концентрации ионов метиламмония. Следовательно, скоростью лимитирующей стадией доминирующего маршрута реакции может быть отрыв дейтерия под действием метиламина в сопряженной кислоте имина. Скорость иодирования ацетона в присутствии ионов аммония оказывается в 10^6 раз выше ожидаемой из анализа бренстедовской зависимости, установленной для карбоновых кислот, которые ускоряют иодирование по механизму общего основного катализа (рис. 7.2). Поэтому можно думать, что катализ ионами аммония включает промежуточное образование иминов.

Как показано на схеме (7.21), ретроальдольная конденсация диацетонowego спирта включает образование иминного промежуточного продукта. Катализ этого типа специфичен для первичных и вторичных аминов, а также аминокислот, т. е. только для способных образовывать имины реагентов. В то же время такие основания, как третичные амины или феноксид-ионы, не катализируют данную реакцию.

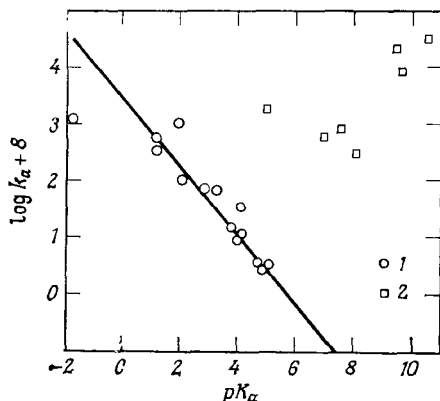
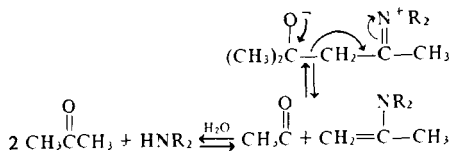
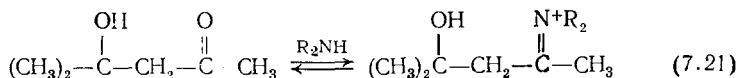
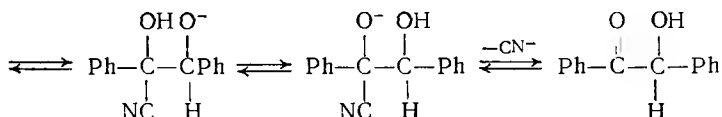


Рис. 7.2. Катализ енолизации ацетона карбоновыми кислотами (1) и ионами аммония (2). Прямая проведена произвольно через точки, соответствующие карбоновым кислотам, ее наклон α равен 0,66. Из работы: *Bender M. L., Williams A., J. Am. Chem. Soc., 88, 2504 (1966)*. © 1966 by the American Chemical Society.



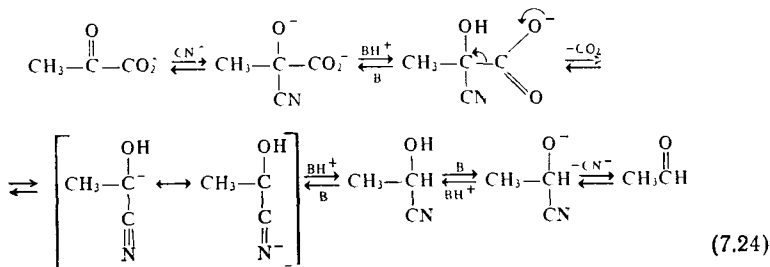
Имины также образуются в ходе катализируемой анилином конденсации по Михаэлю. Вероятный механизм процесса показан на схеме (7.22).

Катализ первичными и вторичными аминами имеет некото-



связанного с карбонильной группой, но в отсутствие цианид-иона образующийся в результате такого отрыва водорода карбоний никак не стабилизирован. Однако, если к бензальдегиду прибавить, например, цианид-ионы так, чтобы образовался анион нитрила миндальной кислоты, то равновесие между этим анионом и его сопряженной кислотой приводит к карбанионным частицам, аналогичным получающимся при отщеплении расположенного возле карбонильной группы атома водорода. Стабилизированный резонансным взаимодействием с цианогруппой карбанион принимает участие в последующей конденсации, а затем происходит отщепление цианид-иона. Уникальные свойства цианид-иона определяют легкость обратимого присоединения к карбонильным группам и способность стабилизировать карбанионный заряд на соседнем атоме углерода.

Цианид-ионы катализируют декарбоксилирование и ацилоиноновую конденсацию α -кетокислот [16]. Ниже показан механизм каталитического декарбоксилирования α -кетокислот [5]:

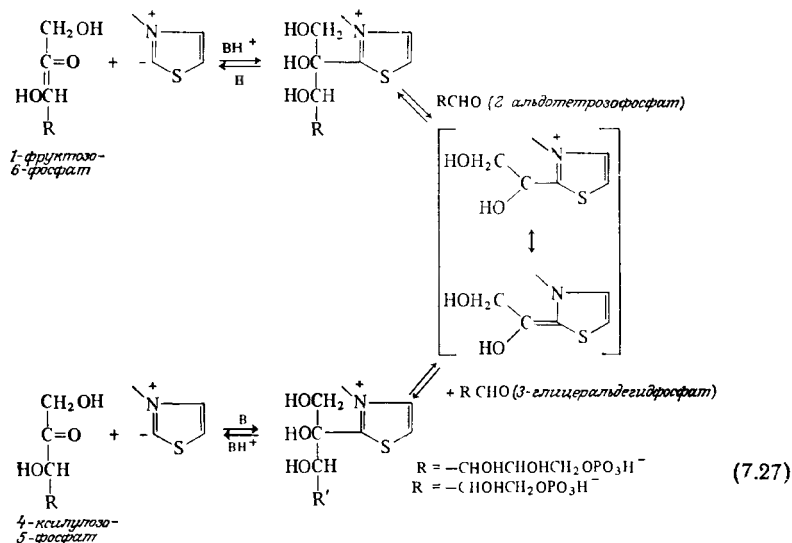


В этом случае, как и в предыдущем примере (7.23), эффективность катализатора определяется его способностью быстро и обратимо присоединяться к карбонильной группе с образованием частиц, способных стабилизировать отрицательный заряд [17]. Обычно в ходе реакции получается ацилоин. Однако, если проводить реакцию в водном диоксане в присутствии димедона (5,5'-диметилдигидрозорцина), то удастся выделить димедонильное производное альдегида.

Цианид-ион не единственный эффективный катализатор декарбоксилирования α -кетокислот и ацилоиноновой конденсации. Кофермент тиамин даже в отсутствие фермента промотирует ацилоиноновую конденсацию. Сходным образом ион тиазолия катализирует эту реакцию в слабощелочных растворах. Декарбоксилирование α -кетокислот в отсутствие фермента также ускоря-

[схема (7.25)], достаточно просто представить себе механизм ацилоинной конденсации и декарбоксилирования α -кетокислот, принимая за основу механизм катализа цианид-ионом. Тиамин-пирофосфат часто называют «биологическим цианидом», так как этот катализатор в отличие от цианида не является сильнодействующим ядом. На схеме (7.26) показан механизм декарбоксилирования и ацилоинной конденсации пировиноградной кислоты, катализируемых ионом тиазолия [17, 18]. Методом фиксации промежуточных частиц достаточно надежно доказано образование промежуточного соединения между пируват-ионом и ионом тиазолия. Более того, ферментативная реакция между ацетальдегидом и ионом тиазолия в присутствии карбоксилазы приводит к соответствующему аддукту, который был выделен в индивидуальном виде.

Ион тиазолия катализирует как ферментативную, так и неферментативную транскетолазную реакцию. Характерным примером служит реакция фруктозо-6-фосфата с глицеральдегид-3-фосфатом, приводящая к тетрозофосфату и ксилулозо-5-фосфату [схема (7.27)]. Механизм этой реакции включает ретроальдольную конденсацию, сопровождающуюся отщеплением альдегидной группы, с последующей альдольной конденсацией ацетольного аддукта иона тиазолия с вновь полученным альдегидом и образованием конечного продукта.



Карбанионные промежуточные продукты в этом случае также стабилизированы за счет резонанса катионным атомом азота, который выполняет функцию «электронного стока».

7.2.9. Катализ нуклеофилами ферментативной природы

Известны два типа нуклеофилов, входящих в состав природных апоферментов. Это спиртовая (алкоксидная) группа аминокислот (серина или треонина), а также сульфгидрильная группа (или ее сопряженное основание) аминокислоты цистеина. Величина pK_a первой группы равна 13,2, а второй 8,9. Значение pK_a гидроксильной группы представляется аномально низким, в то же время pK_a сульфгидрильной группы не выглядит необычным. Оба нуклеофила действуют в присутствии общих оснований, переводящих их в более активные анионы.

В ферментативных системах функции нуклеофильного катализатора может выполнять не только сама белковая часть фермента, но также кофермент, например тиаминпирофосфат или тетрагидрофолиевая кислота.

7.2.10. Границы между нуклеофильным и общим основным катализом

Мы рассмотрели ряд реакций, катализируемых нуклеофилом и общим основанием. Сейчас уже можно сформулировать некоторые общие принципы, позволяющие предсказывать, какой тип катализа, нуклеофильный или общий основной, изберет тот или иной катализатор.

1. Для *легко поляризуемых* или *мягких* нуклеофилов и оснований наиболее типичен нуклеофильный катализ. Напротив, для *неполяризуемых*, *жестких* оснований характерен общий основной катализ.

2. Так как для процессов, идущих по механизму нуклеофильного катализа, тангенсы угла наклона на бренстедовских зависимостях больше, чем для процессов, идущих по механизму общего основного катализа, более сильные основания будут преимущественно действовать как нуклеофилы, а более слабые — как общие основные катализаторы. Таким образом, появление излома на зависимостях типа бренстедовских можно объяснить сменой механизма общего основного катализа, характерного для более слабых оснований, на нуклеофильный, типичный для более сильных оснований. На рис. 7.3 видно, что общему основному механизму соответствует более пологий участок (A), а нуклеофильному — более крутой (B). Следует отметить, что зависимость, изображенная на рис. 7.3, не является чисто гипотетической. Она схематично отражает ситуацию, реализующуюся при гидролизе этилдихлорацетата под действием ряда оснований. Гидролиз идет по механизму общего основного катализа, если основность катализаторов ниже основности аммония. Если основность катализатора соизмерима или выше основности аммо-

ния, то реализуется механизм нуклеофильного катализа, причем наряду с гидролизом протекают и другие реакции.

3. Может также возникнуть вопрос: почему один из данной серии субстратов реагирует по механизму общего основного катализа, а другой — по нуклеофильному? Изменение механизма легко проследить на реакции катализируемого имидазолом гидролиза сложных эфиров различного строения. Сложные эфиры с активированной ацильной группировкой, а также содержащие плохие уходящие группы в присутствии имидазола реагируют по механизму общего основного катализа. С другой стороны, сложные эфиры с хорошей уходящей группой реагируют в тех же условиях по механизму нуклеофильного катализа. Сходным образом замещенные фенилацетаты с сильными электроноакцепторными заместителями гидролизуются под действием ацетат-ионов по механизму нуклеофильного катализа, но при наличии любых других заместителей механизм ката-

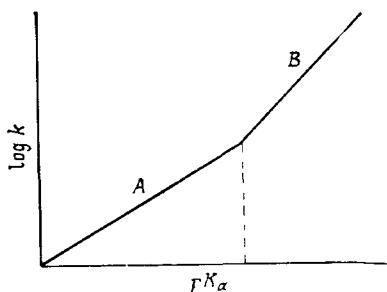


Рис. 7.3. Бренстедовская зависимость общего основного (A) и нуклеофильного (B) катализа при гидролизе этилхлорацетата. Из работы: Bender M. L., *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*, Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 177.

лизируемого ацетат-ионом гидролиза меняется на общий основной. Переход от общего основного к нуклеофильному катализу в промотируемых имидазолом реакциях был исследован путем анализа взаимосвязи между реакционной способностью и строением на примере катализируемого имидазолом и гидроксид-ионом гидролиза ряда сложных эфиров. Соответствующие константы скорости в логарифмических координатах показаны на рис. 7.4. Константы скорости в случае гидроксид-иона отвечают одному и тому же механизму для всех сложных эфиров и поэтому могут быть использованы для построения эмпирической шкалы, отражающей структурные изменения. Электронные эффекты, которые можно учитывать в рамках уравнений Гаммета (ароматические σ константы) и Тафта (алифатические σ^* константы), пока приниматься во внимание не будут. Таким образом, при сопоставлении констант скорости катализируемых имидазолом реакций с константами скорости реакций, катализируемых гидроксид-ионом, автоматически будут выявляться те структурные факторы, которые влияют на реакционную способность. Заметим, что в ходе такого анализа необходимо принимать во внимание помимо смены механизма катализа

еще один дополнительный фактор. Следует помнить о возможном изменении скоростьюлимитирующей стадии в двухступенчатом процессе гидролиза сложных эфиров.

Верхняя ветвь на рис. 7.4 соответствует реакциям, идущим по механизму нуклеофильного катализа. Доказательством тому

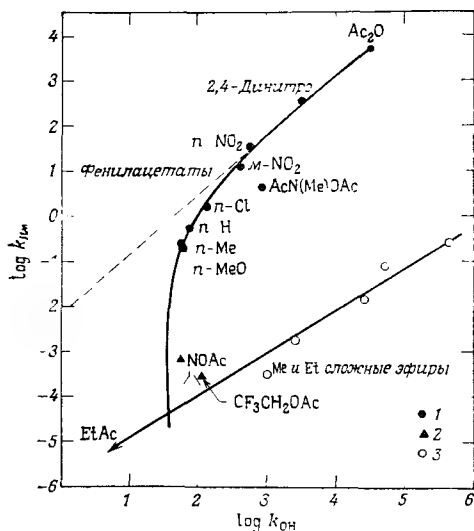


Рис. 7.4. Скорости катализируемого имидазолом гидролиза сложных эфиров в зависимости от скорости щелочного гидролиза: нуклеофильная реакция ацетатов (1); общий основной катализ ацетатов (2); общий основной катализ метиловых и этиловых сложных эфиров (3) (ионная сила 1,0; 25 °C). В случае трифторэтилацетата приведены данные для N-метилимидазола. Из работы: Kirsch J. F., Jencks W. P., J Am. Chem., 86, 843 (1964) © 1964 by the American Chemical Society.

что константы скорости слабо зависят от изменения структуры уходящей группы, и поэтому между логарифмами констант скорости реакций, катализируемых имидазолом и гидроксид-ионом, наблюдается линейная зависимость с наклоном, равным 1,2. При переходе к субстратам с плохими уходящими группами в катализируемых имидазолом реакциях энергетический барьер превращения промежуточных частиц в продукты реакции становится выше энергетического барьера возврата к исходным реагентам, и поэтому скорость всего процесса начинает лимитироваться распадом промежуточных частиц (рис. 7.5) [19]. Та-

служит обнаружение промежуточно образующегося N-ацетилимидазола. Нижняя ветвь соответствует реакциям, для которых более вероятным представляется механизм общего основного катализа. Некоторые из них обсуждаются в гл. 6.

В верхней части рис. 7.4 представлены данные для некоторых эфиров уксусной кислоты, содержащих хорошие уходящие группы. При перемещении вниз по верхней ветви графика уходящие группы последовательно ухудшаются. В случае субстратов с хорошими уходящими группами практически каждый промежуточный тетраэдрический продукт, образующийся в результате присоединения имидазола к карбонильной группе, превращается в продукты реакции. При этом следует ожидать,

ким образом, изменение структуры уходящей группы сразу начинает сказываться на константах скорости. На рис. 7.4 это проявляется в том, что верхняя кривая резко уходит вниз. Наконец, при дальнейшем ухудшении уходящей группы скорость катализируемого имидазолом маршрута настолько падает, что соответствующий вклад невозможно оценить. Это приводит к тому, что доминирующим становится общий основной маршрут гидролиза, который менее чувствителен к природе уходящей

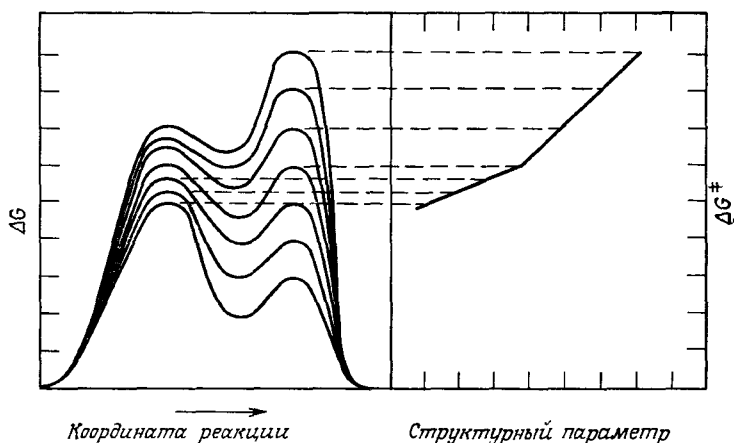


Рис. 7.5. Диаграмма переходного состояния двухстадийной реакции, показывающая, как изменение структуры, принципиальным образом влияющее на вторую стадию, сказывается на нелинейной корреляции структура — реакционная способность. Из работы: Kirsch J. F., Jencks W. P., J. Am. Chem. Soc., 86, 845 (1964). © 1964 by the American Chemical Society.

группы. Двигаясь по сигмондальной кривой на рис. 7.4, мы попадаем в точку, соответствующую поведению этилацетата. На этой кривой видны два излома. Один из них отражает изменение скорости лимитирующей стадии: медленным становится распад тетраэдрического промежуточного продукта, а не его образование. Второй отражает переход от нуклеофильного механизма катализа к общему основному.

Следует отметить, что возможны и другие изменения механизма катализа. Если для соединения с хорошими уходящими группами, например для уксусного ангидрида и *n*-нитрофенилацетата, кинетический порядок реакции по имидазолу равен единице, то в случае ацетатов менее кислых фенолов порядок по имидазолу может быть равен двум (первый по нуклеофилу и первый по общему основанию) с одновременным сохранением маршрута первого порядка по имидазолу, в котором катализатор действует как нуклеофил. В родственных реакциях ацетатов

ацетоксима и трифторэтанола, а также сложных эфиров, содержащих еще худшие уходящие группы, нуклеофильный катализ проявляется только под действием гидроксид-иона. Наконец, этилацетат вообще не реагирует по нуклеофильному механизму.

7.3. Электрофильный катализ

Если исключить из рассмотрения катализ ионами металлов, обсуждающийся отдельно в гл. 9, а также пиридоксальфосфатом, то можно сказать, что в катализе ферментами электрофильный катализ имеет ограниченное значение. Поэтому в настоящем разделе мы обсудим лишь некоторые его проявления. Механизм электрофильного катализа включает электрофильную атаку катализатора на субстрат, приводящую к неустойчивому катионному промежуточному продукту, который затем распадается с образованием конечного продукта и регенерацией катализатора.

7.3.1. Электрофильность

Хотя электрофильный катализ и включает действие ионов металлов, этот вид катализа из-за особенностей химии металлов целесообразно рассматривать отдельно (гл. 9). Здесь же мы обсудим действие таких электрофильных катализаторов, как галогениды металлов, галогены и карбонильные соединения. Отметим, что никакой двусмысленности в понятиях электрофильного и общего кислотного катализа не существует, так как мы произвольно определяем электрофилы как кислоты Льюиса, а общие кислоты — как доноры протона.

Так как относительная электрофильность электрофильных агентов зависит от природы атакуемого нуклеофила, чрезвычайно полезно снова обратиться к теории *жесткости* и *мягкости* в применении к электрофилам. Она гласит, что *жесткие* электрофилы будут сильнее взаимодействовать с *жесткими* нуклеофилами, а *мягкие* электрофилы — с *мягкими* нуклеофилами. Классификация электрофилов по этому принципу показана в табл. 7.4.

Характерными особенностями *жестких* электрофилов являются небольшой размер, высокая положительная степень окисления и отсутствие внешних легко возбуждаемых до высших электронных состояний электронов. Кроме того, жесткость данного акцепторного атома зависит от природы соседних групп. Например, если BF_3 — *жесткий* электрофил, то BH_3 — уже *мягкий* электрофил, способный образовывать комплексы типа BH_3CO . *Мягкие* электрофилы обычно характеризуются следующими свойствами: низким или нулевым положительным зарядом, большим размером и наличием нескольких легко возбуждаемых внешних электронов (в металлах это *d*-электроны).

Таблица 7.4. Классификация электрофилов^a

Жесткие (класс а)	Мягкие (класс b)
H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+} Al^{3+} , Sc^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , La^{3+} Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , As^{3+} , Ce^{3+} Si^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Th^{4+} , Pu^{4+} Ce^{4+} , Ge^{4+} , VO^{2+} UO_2^{2+} , $(CH_3)_2Sn^{2+}$ $BeMe_2$, BF_3 , BCl_3 , $B(OR)_3$ $Al(CH_3)_3$, $Ga(CH_3)_3$, $In(CH_3)_3$, AlH_3 RPO_2^+ , $ROPO_2^+$ RSO_2^+ , $ROSO_2^+$, SO_3 I^+ , I^5+ , Cl^{7+} , Cr^{6+} , Se^{6+} RCO^+ , CO_2 , NC^+ NH (образующие водородные связи молекулы)	Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Tl^+ , Hg^+ , Cs^+ Pd^{2+} , Cd^{2+} , Pt^{2+} , Hg^{2+} , CH_3Hg^+ Tl^{3+} , Au^{3+} , Te^{4+} , Pt^{4+} $Tl(CH_3)_3$, BH_3 , $Co(CN)_5^{2-}$ RS^+ , RSe^+ , RTe^+ I^+ , Br^+ , HO^+ , RO^+ I_2 , Br_2 , ICN , и т. п. Тринитробензол и т. п. Хлоранил, хиноны и т. п. Тетрацианэтилен и т. п. O , Cl , Br , I , N M^0 (атомы металлов) Атомы металлов большого размера

^a Из работы *Bender M. L., Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971.* Промежуточное положение между классами а и b занимают Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Sn^{2+} , Sb^{3+} , Bi^{3+} , Rh^{3+} , Ir^{3+} , $B(CH_3)_3$, SO_2 , NO^+ , Ru^{2+} , Os^{2+} , R_3C^+ .

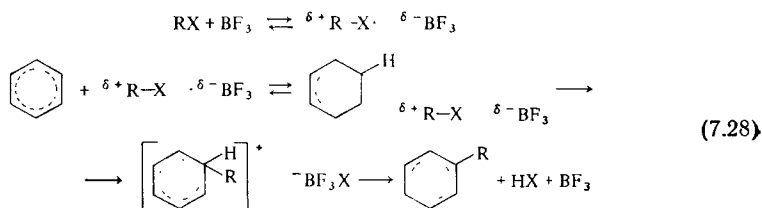
Так как образующие водородные связи молекулы обычно жесткие, более прочные водородные связи возникают в случае N-, O- и F-доноров, а не P-, S- и I-доноров. Аналогичным образом можно проанализировать изменения констант скорости переноса протона с кислород- и азотсодержащих кислот, с одной стороны, и карбоксилот — с другой. Как и ранее, для подбора электрофильных и нуклеофильных катализаторов можно успешно использовать принцип *жесткости-мягкости*.

7.3.2. Катализ галогенидами металлов (кислотами Льюиса), гидридами и карбониевыми ионами

Электрофильный катализ знаком практически всем химикам-органикам, так как галогениды металлов (кислоты Льюиса) широко применяются для ускорения реакций, идущих с промежуточным образованием ионов карбония. Роль катализаторов здесь сводится к генерированию ионов карбония.

Алкилирование и ацилирование ароматических и алифатических соединений катализируются электрофилами — галогенидами металлов всех групп периодической таблицы, за исключением подгруппы щелочных металлов. В этих реакциях Фриделя — Крафта в качестве катализаторов особенно часто применяют галогениды алюминия, олова, мышьяка, железа, цинка, бора и галлия.

Ниже показан наиболее вероятный механизм алкилирования по Фриделю — Крафтсу в присутствии BF_3 :



7.3.3. Катализ галогенами и другими электрофилами

Галогенирование ароматических соединений катализируется многими кислотами Льюиса типа галогенидов металлов, а также самими галогенами [20]. Бромирование аренов под действием молекулярного брома, а также брома в присутствии иода подчиняется кинетическим уравнениям вида

$$k_{\text{набл}} = k [\text{Br}_2] + k' [\text{Br}_2]^2 + k'' [\text{Br}_2]^3 \quad (7.29)$$

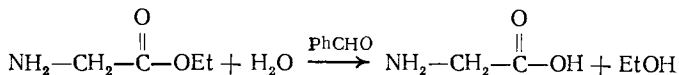
$$k_{\text{набл}} = k [\text{Br}_2]^2 [\text{IBr}] + k' [\text{Br}_2] [\text{IBr}]^2 \quad (7.30)$$

Порядки выше первого по концентрации брома и маршруты первого и второго порядков с участием бромистого иода объясняются электрофильным катализом этими частицами разрыва связи бром — бром в молекуле галогена.

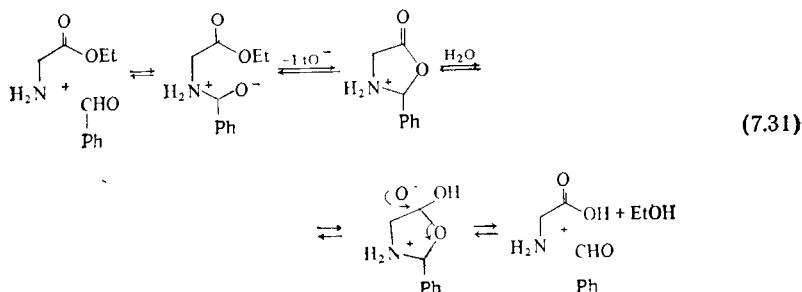
Нитрование активированных аренов катализируется азотистой кислотой, причем при постоянной концентрации азотной кислоты скорость процесса зависит от концентраций арена и азотистой кислоты. Ввиду того что в реакцию вступают только активированные ароматические соединения и на основании кинетических данных предполагается, что каталитический цикл включает электрофильную атаку иона NO^+ на арен с образованием промежуточного нитрозоароматического соединения, далее окисляющегося под действием азотной кислоты, давая нитроарен с регенерацией азотистой кислоты.

7.3.4. Катализ карбонильными соединениями

Выше мы показали, что первичные и вторичные амины являются нуклеофильными катализаторами реакций карбонильных соединений. Очевидно, что карбонильные соединения должны быть электрофильными катализаторами превращений аминов. Это положение можно проиллюстрировать на примере катализируемого бензальдегидом гидролиза этилглицината:



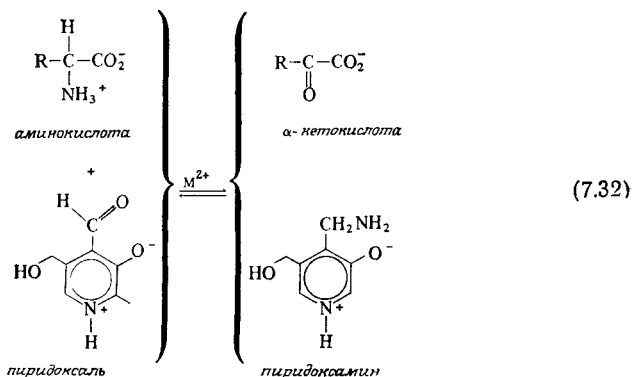
Ниже показан механизм этого процесса:



7.3.5. Катализ электрофилами ферментативной природы

Важнейшим электрофильным катализатором, действующим в ферментативных системах, служит пиридоксаль. Он катализирует такие превращения α -аминокислот, как трансаминирование, декарбоксилирование, рацемизация, элиминирование и конденсация. Многие из этих реакций пиридоксаль катализирует и в отсутствие фермента, хотя и не столь эффективно и с меньшей специфичностью.

Неферментативное катализируемое пиридоксалем трансаминирование протекает, как показано на схеме (7.32). α -Аминокислота реагирует с пиридоксалем с образованием пиридоксамина и α -кетокислоты [21, 22].



Так как получающийся пиридоксамин может реагировать со следующей α -кетокислотой, давая другую аминокислоту, с регенерацией пиридоксали [по реакции, обратной (7.32)], эти две реакции обеспечивают каталитический процесс. Его движущей силой служит уникальная система π -электронов, возникающая

при образовании имина. При превращении одного имина в другой дигидропиридиновая система выполняет функции источника электронов, а в ходе последней стадии второй имин расщепляется гидrolитически.

Для катализа пиридоксалем характерно:

1. Наличие альдегидной группы, необходимой для образования имина.
2. Наличие атома азота пиридина, выполняющего функции электронного стока (или источника электронов) через сопряженную систему π -электронов.
3. Наличие стабилизирующей имин оксигруппы в *орто*-положении.

Эти требования к строению катализатора подтверждены экспериментами, в которых вместо пиридоксала в качестве катализатора брали 2-гидроксипиридин-4-карбоксальдегид и 5-дезоксипиридоксаль. Опыты показали, что метильная и гидроксильная группы пиридина не принимают непосредственного участия в катализе. Наличие каталитической активности в случае 2-гидрокси-4-нитробензальдегида (но не в случае 2-гидрокси-3-нитробензальдегида) показывает, что функции иона пиридиния может выполнять любой соответствующим образом ориентированный акцептор электронов.

Пиридоксаль выполняет функции электрофильного ферментативного катализатора рацемизации α -аминокислот. Эта реакция также ускоряется в присутствии ионов металлов. Как можно заключить на основании схемы (7.32), рацемизация сопровождается реакцией трансаминирования. В системе пиридоксаль — аланин — алюминий рацемизация и трансаминирование конкурируют при всех значениях pH, но при pH 9,6 и 5 доминирующими становятся рацемизация и трансаминирование соответственно. Рацемизацию можно рассматривать просто как образование имина, который уже не располагает асимметрическим центром, а регенерация исходной аминокислоты должна приводить к рацемической смеси.

Пиридоксаль также промотирует декарбоксилирование α -аминокислот. Например, при нагревании α -аминоизомасляной кислоты в присутствии пиридоксала образуются диоксид углерода, изопропиламин, ацетон и пиридоксамин. Можно думать, что процесс идет с разрывом связи α -углерод — карбоксилат в промежуточном иминном продукте, а не с разрывом связи α -углерод — водород. Остальные стадии протекают аналогично.

В ферментативных реакциях (гл. 8) пиридоксаль также катализирует процессы элиминирования и конденсации. Некоторые из них включают превращение серина и цистеина в пируват, внутримолекулярные окислительно-восстановительные реакции типа пинакон-пинаколиновой перегруппировки, образование

триптофана из серина и индола, распад треонина до глицина и ацетальдегида и, наконец, превращение фосфогомосерина в треонин. Вряд ли можно сказать, что при попытках осуществить эти превращения только в присутствии пиридоксала был достигнут большой прогресс. Соли ванадия в сочетании с пиридоксальфосфатом высокоспецифично катализируют элиминирование сероводорода в цистеине. Реакция протекает в две стадии: сначала происходит разрыв кольца в промежуточном тиазолидине, а затем — элиминирование сероводорода. Катализ пиридоксалем будет подробно описан в гл. 8.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Langenbeck W.*, *Die Organischen Katalysatoren*, Springer, Berlin, 1935; *Adv. Enzymol.*, **14**, 163 (1952).
2. *Baker W.*, *Rothstein E.*, in *Handbuch der Katalyse*, Schwab G. M., Ed., Vol. II, Springer, Vienna, 1940, p. 45.
3. *Дженкс В.* Катализ в химии и энзимологии. — М.: Мир, 1972.
4. *Edwards J. O.*, *Pearson R. G.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 16 (1962).
5. *Pearson R. G.*, in *Mechanisms of Inorganic Reactions*, Gould R. F., Ed., *Advances in Chemistry Series*, No. 40, ACS Publication, Washington, 1971.
6. *Pearson R. G.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533 (1963); *Science*, **151**, 172 (1966).
7. *Pearson R. G.*, *Songstad J.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1827 (1967).
8. *Pearson R. G.*, *J. Chem. Ed.*, **45**, 581 (1968).
9. *Bender M. L.*, *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*, Wiley-Interscience, New York, 1971.
10. *Bender M. L.*, *Brubacher L. J.*, *Chemistry and Enzyme Action*, McGraw-Hill Book Co., New York, 1973.
11. *Oakenfull D. G.*, *Riley T.*, *Gould V.*, *Chem. Commun.*, **1966**, 385.
12. *Turnquest W.*, *Bender M. L.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1652 (1957).
13. *Bender M. L.*, *Chem. Rev.*, **60**, 53 (1960).
14. *Leussing D. L.*, *Raghavan N. V.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5635 (1980).
15. *Cordes E. H.*, *Jencks W. P.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 826 (1962).
16. *Breslow R.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1762 (1957).
17. *Breslow R.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3719 (1958).
18. *Franzen V.*, *Fikentscher L.*, *Liebig's Ann. Chem.*, **613**, 1 (1958).
19. *Kirsch J. F.*, *Jencks W. P.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 845 (1964).
20. *De La Mare P. B. D.*, *Ridd J. H.*, *Aromatic Substitution*, Academic Press, Inc., New York, 1959.
21. *Meizler D. E.*, *Ikawa M.*, *Snell E. E.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 648 (1954).
22. *Snell E. E.*, *Braunstein A. E.*, *Severin S. E.*, *Torchinsky Y. M.*, *Pyridoxal Catalysis, Enzymes and Model Systems*, Interscience Publishers, New York, 1968.

8

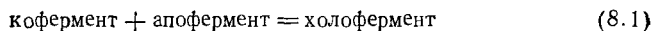
КОФЕРМЕНТЫ

8.1. Введение

Ферменты, будучи белками, содержат большое число различных функциональных групп, обладающих кислотными, основными или нуклеофильными свойствами. Это уже обсуждалось в предыдущих главах, а также отражено в табл. 8.1. Однако в белках отсутствуют многие специфические группировки, необходимые для осуществления таких реакций, как окисление и восстановление, альдольная конденсация, трансаминирование, конденсация аминокислот, метилирование аминов, трансацилирование и фосфорилирование. Вещества, которые в сочетании с белками обеспечивают протекание этих реакций, называются коферментами. Они также перечислены в табл. 8.1.

Существует множество ферментативных реакций, протекающих только в присутствии коферментов. Каталитический потенциал коферментов в полной мере раскрывается только в комплексе с соответствующими белками (апоферментами), хотя до некоторой степени они способны проявлять каталитическую активность даже в отсутствие апоферментов.

Таким образом, в химии коферментов наиболее важное место занимает процесс, описываемый уравнением (8.1), где кофермент, как правило, представляет собой некоторое органическое соединение, в роли апофермента обычно выступает молекула белка, а холоферментом называется образуемый ими комплекс:



Все коферменты можно разделить на две группы — обладающие и не обладающие окислительно-восстановительными свойствами. Как и в других главах этой книги, центральное место в настоящей главе отводится вопросу о механизмах, в данном случае о механизмах действия коферментов [1, 2].

8.2. Окислительно-восстановительные коферменты

Многие ферменты проявляют каталитическую активность только в присутствии окислительно-восстановительных кофакторов, в число которых входят NADH (никотинамидадениндинуклеотид) и NADP (никотинамидадениндинуклеотидфосфат); фла-

Таблица 8.1. Компоненты активного центра, участвующие в катализе^a*Коферменты*

- Окислительно-восстановительные коферменты
 никотинамдадениндинуклеотид (NAD)
 никотинамдадениндинуклеотидфосфат (NADP)
 флавиновые нуклеотиды, такие, как флавиномононуклеотид (FMN) и фла-
 винадениндинуклеотид (FAD)
 металлопорфириновые комплексы, как, например, присутствующие в цито-
 хромах, кобамиде, пероксидазе и каталазе
 аскорбиновая кислота
 липоевая (тиоктовая) кислота
 кофермент Q (убихинон)
 ионы металлов, такие, как Cu^{2+}
- Коферменты, не обладающие окислительно-восстановительными свойствами
 тиаминпирофосфат
 пиридоксальфосфат
 фолиевая (птеронил-L-глутаминовая) кислота
 биотин
 глутатин
 S-аденозилметонин
 кофермент A
 аденозинмоно-, ди- и трифосфат (AMP, ADP, ATP)
 уридинфосфат
 ионы различных металлов, прежде всего Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+}
 4'-фосфопантотенин

Функциональные группы белка

- Нуклеофилы
 нонизованная карбоксильная группа аспарагиновой или глутаминовой кис-
 лоты
 гидроксильная группа серина или треонина
 SH-группа цистеина
- Общие кислоты (основания)
 карбоксильная группа (ноннзованная карбоксильная группа) аспарагиновой
 или глутаминовой кислоты
 гидроксильная группа (феноксид-нон) фенольного остатка тирозина
 аммониевая (амино-) группа лизина
 имидазольная (имидазольная) группа гистидина
 гуанидинная (гуанидинная) группа аргинина
- Прочие
 индольное кольцо триптофана
 SCH_3 -группа метионина
 пептидная или амидная группа

^a Из книги: Bender M. L., Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 6, John Wiley and Sons, New York, 1967, p. 1.

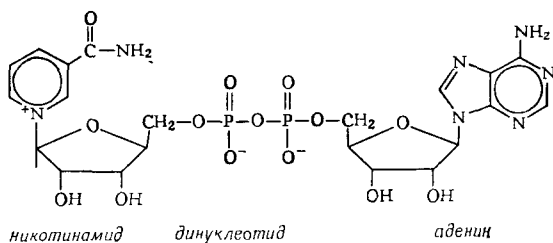
виновые нуклеотиды, такие, как FMN (флавиномононуклеотид) и FAD (флавинадениндинуклеотид); металлопорфирины; металлопорфирины, в которых имеется металлоорганическая связь, например кобамидные коферменты (производные витамина B_{12}); аскорбиновая кислота; липоевая (тиоктовая) кислота; кофер-

мент Q (убихинон); ионы различных металлов, способные изменять валентность; ферридоксин. Механизм действия этих коферментов в большинстве случаев основан на принципах, изложенных в предыдущих главах.

8.2.1. Никотинамидадениндинуклеотид (NAD^+)

В комплексе с соответствующими апоферментами NAD^+ (или NADH) катализирует самые разнообразные окислительно-восстановительные реакции: окисление (восстановление) спиртов (кетонов), α -гидроксикарбоновых кислот (α -кетокислот), α -аминокислот (α -иминокислот) и дигидрофлавинов (флавинов), а также окисление 3-гидроксиацил-CoA. Раньше для обозначения NAD^+ использовалось сокращение DPN (дифосфопиридиннуклеотид), а до того CoI (кофермент I). Этот кофермент, обладающий противопелларгическим профилактическим действием, имеет высокую пищевую ценность и содержится во многих продуктах питания.

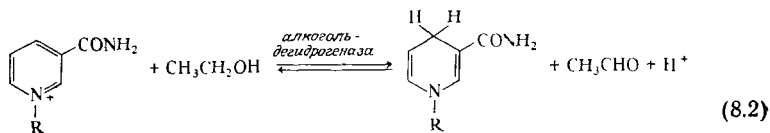
Молекула окисленной формы (NAD^+), структура которой изображена ниже на схеме 8.1, содержит остатки никотинамида и аденина, а также два остатка рибозы и две фосфатные группы.



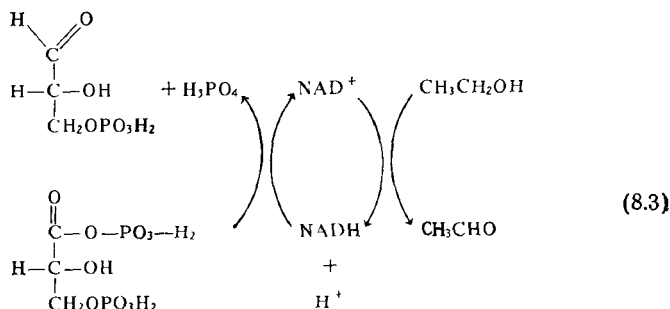
8.1

Окисление этанола под действием NAD^+ (в присутствии фермента алкогольдегидрогеназы) приводит к образованию ацетальдегида и NADH , при этом от этанола на молекулу NAD^+ переносятся два электрона и протон. В уравнении (8.2) символом R обозначена остальная часть молекулы NAD^+ , изображенной на схеме 8.1. Видно, что NAD^+ принимает непосредственное участие в реакции, расходуясь стехиометрически, причем имеет место *прямой перенос протона* [3]. Изучению NAD^+ -зависимых ферментов посвящено огромное количество работ, что обусловлено не только важным значением этих ферментов, но и простой методикой слежения за протеканием катализируемых ими реакций. Окислительно-восстановительные реакции с участием NAD^+ сопровождаются сильным изменением оптического поглощения на длине волны 340 нм, связанным с восстановлением пиридинового цикла в молекуле NAD^+ [левая часть уравнения

(8.2)] до дигидропиридина [правая часть уравнения (8.2)].



Вслед за реакцией (8.2) происходит повторное окисление NADH 1,3-дифосфоглицериновой кислотой, катализируемое флавинзависимым ферментом 3-фосфоглицеральдегиддегидрогеназой:



Как следует из табл. 8.2, где представлены данные для алкогольдегидрогеназы, протон переносится непосредственно от субстрата к коферменту, а перенос протона от растворителя отсутствует. При использовании избытка $\text{CH}_3\text{CD}_2\text{OH}$ происходит специфическое включение одного атома дейтерия в молекулу кофермента с образованием NADD. Это означает, что ферментативная реакция является стереоспецифической по отношению к NAD^+ (или NADH), в молекуле которого содержится асимметрический атом углерода.

Таблица 8.2. Перенос дейтерия в реакциях, катализируемых алкогольдегидрогеназой^а

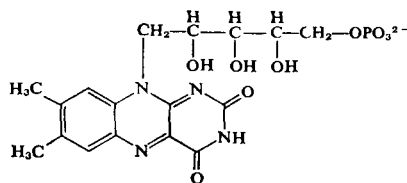
	Анализируемое соединение	Число атомов D на молекулу
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{D}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$	NADH	0,02
$\text{CH}_3\text{CD}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CDO} + \text{NADD} + \text{H}^+$	NADD CH ₃ CDO	1,01; 0,99 1,00

^а Из работы: Vennesland B., Westheimer F. H., in The Mechanism of Enzyme Action, McElroy W. D., Glass B. (Eds), Johns Hopkins Press, Baltimore, 1954, p. 357.

8.2.2. Флавиновые коферменты

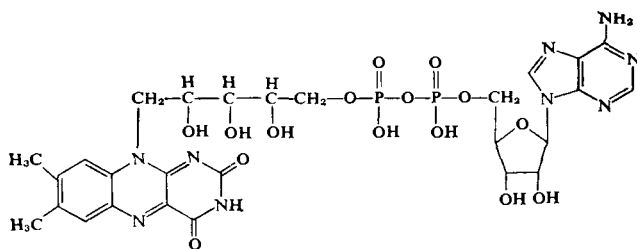
Существуют два основных флавиновых кофермента — флавиномононуклеотид (FMN) и флавинадениндинуклеотид (FAD). Строение этих соединений показано на схемах 8.2 и 8.3. Флафинзависимые ферменты можно разделить на три группы в соответствии с выполняемыми ими функциями:

1. Биологическое дегидрирование.
2. Активация молекулярного кислорода и перенос одного или двух кислородных атомов от $^3\text{O}_2$ на молекулу субстрата.
3. Электронный транспорт.



рибофлавинфосфат (FMN)

8.2

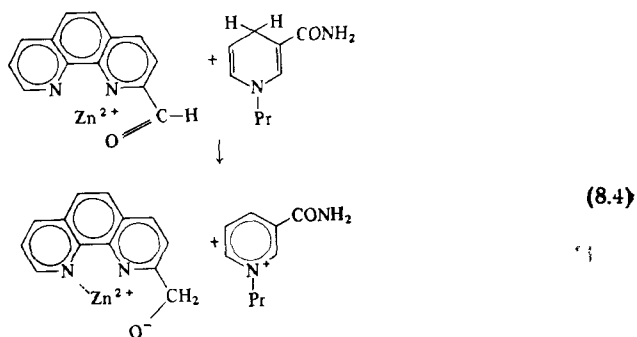


флавинадениндинуклеотид (FAD)

8.3

Было изучено несколько реакционных систем, моделирующих действие NAD^+ -зависимых окислительно-восстановительных ферментов. При взаимодействии между цинковым комплексом фенантролин-2-карбоксальдегида и N-пропилдигидроникотинамидом в ацетонитриле происходит неферментативная окислительно-восстановительная реакция с прямым переносом протона, протекающая с умеренной скоростью при комнатной температуре. Образование хелатного комплекса с ионом цинка оказывает сильнейшее поляризующее действие на карбонильную группу, благодаря чему становится возможным перенос зарождающегося гидрид-иона от дигидроникотинамида на атом углерода альдегидной группы. В водном растворе эта реакция не идет, по-

сколько вода, очевидно, гидратирует (и тем самым деактивирует) ион цинка.

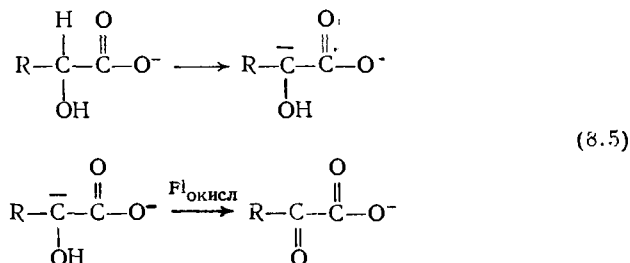


В ряде других моделей используются альдегиды с сильно электроотрицательной карбонильной группой, в молекуле которых имеется водородная связь; последняя оказывает на карбонильную группу почти такое же сильное активирующее действие, как и ион металла. Роль водородных связей в ускорении реакций такого типа уже отмечалась выше.

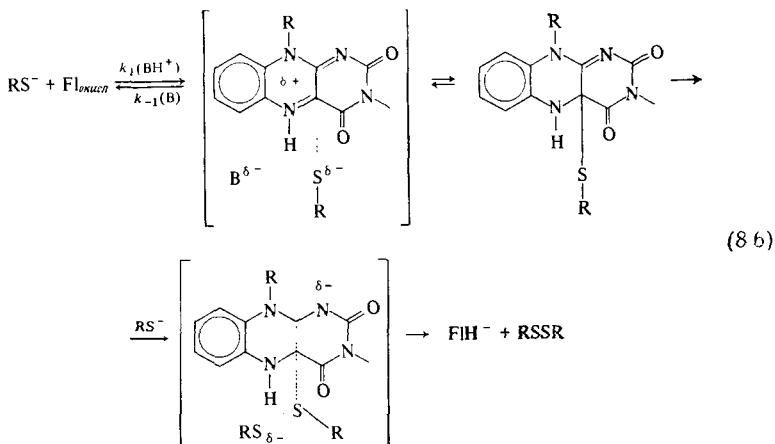
Недавно была описана реакция восстановления этилбензоилформиата N-бензилдигидроникотинамидом, протекающая в ацетонитриле в присутствии перхлората магния в роли катализатора. За 17 ч при комнатной температуре выход этой реакции составил 86%, т. е. ее скорость значительно ниже скорости соответствующих ферментативных реакций. Тем не менее эта система заслуживает особого внимания, поскольку ион металла здесь не связан в комплекс с молекулой субстрата, как в первом примере, а находится в свободном состоянии в растворе. Аналогичные реакции восстановления с использованием оптически активных дигидроникотинамидов обладают частичной стереоспецифичностью. Ион металла образует хелатный комплекс не с субстратом, а с восстановителем. Во всех этих примерах скорость реакции невелика; предстоит провести еще много исследований, прежде чем удастся достичь ускорений, наблюдаемых при катализе ферментами [4].

Несмотря на большое число работ, посвященных флавинозависимым ферментам и модельным флавиносодержащим системам, установлены лишь немногие из реакционных механизмов [5]. Остановимся на некоторых из них. Окисление α -спиртовой группы до карбонильной, которое наблюдается, например, в ходе превращения молочной кислоты в пировиноградную под действием флавинозависимого фермента оксидазы молочной кис-

лоты, протекает в две стадии:



На первой стадии под действием ферментативного общего основания лактат превращается в соответствующий анион, который затем окисляется до пировиноградной кислоты. Механизм стадии окисления остается неясным. В качестве объяснения был предложен одноэлектронный перенос, однако возможен также механизм с переносом гидрид-иона без участия радикалов. Если механизм окисления α -спиртовой группы до карбонильной еще во многом неясен, то механизм окисления тиолов представляется очевидным:



Реакция протекает по механизму общего кислотного катализа. Образование 4a-мостикового тиолового аддукта было доказано спектроскопически на примере реакции, катализируемой липоамиддегидрогеназой.

Как и в случае окисления спиртов, механизм активации флавина и отщепления кислорода до конца не установлен. Известно, однако, что кинетика N^5 -алкил-4a-гидропероксидного окисления удовлетворяет схеме (8.7).

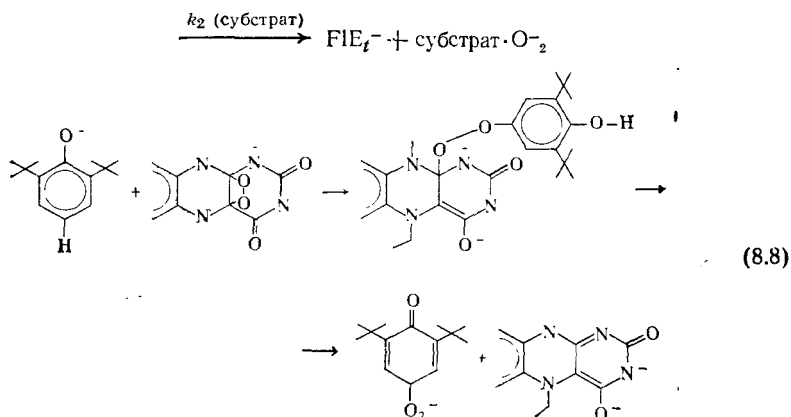
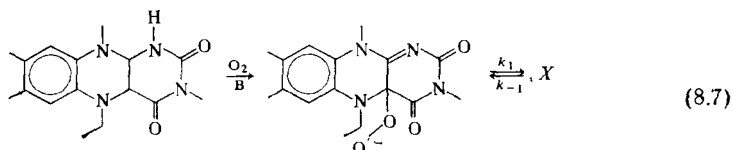


Схема (8.8) отражает современные представления о строении промежуточного соединения X и механизме, в соответствии с которым оно осуществляет перенос кислорода [5]. Недавно на основании модельных исследований для фермента глиоксалазы I был предложен ендиольный механизм [6].

Реакцию ацилоиновой конденсации альдегидов, катализируемую связанными с мицеллами цетилтриметиламмонийбромидом (ЦТАБ) ионами тиазолия, можно направить по другому пути, добавив в реакционную среду флавин. В этом случае идет реакция окисления, приводящая к образованию соответствующей карбоновой кислоты. Если, однако, концентрация альдегида велика или если альдегид обладает повышенной реакционной способностью, то присутствующий в растворе флавин (3-метилтетра-О-ацетилрибофлаavin, MeFl) не успевает взаимодействовать со всеми промежуточными соединениями, образующимися из ионов тиазолия и альдегидных молекул. В результате наблюдается одновременное протекание обычной ацилоиновой конденсации и флавинового окисления. С целью подавления ацилоиновой конденсации в пользу флавинового окисления в этой системе был применен принцип внутримолекулярного катализа (гл. 10). В одном случае реакцию квазивнутримолекулярного флавинового окисления проводили в системе, содержащей гидрофобные реагенты 10-додецилизеоаллоксазин (10-DodFl) и N-гексадецилтиазолийбромид (HxdT), которые обладают способностью связываться с мицеллами ЦТАБ. В другом случае

был использован сшитый флавин-тиазолиевый кофермент (Fl-T), где образующееся на тиазолиевом фрагменте промежуточное соединение эффективно окисляется флавином по внутримолекулярному механизму. Если в качестве субстрата использовать 4-хлорбензальдегид (в концентрации 100 ммоль/л), то каталитическая эффективность MeFl составит 1,6 (под каталитической эффективностью здесь понимается отношение количества продукта флавинового окисления к суммарному количеству продуктов ацилоиновой конденсации). В случае квазивнутримолекулярной реакции эта величина возрастает в 15—33 раза за счет повышения локальной концентрации 10-DodFl в мицеллярной фазе, а каталитическая эффективность сшитого кофермента еще больше (> 115 раз). Кинетические исследования показали, что реакция характеризуется нулевым порядком по MeFl при межмолекулярном флавиновом окислении 4-хлорбензальдегида и первым порядком по MeFl при окислении более реакционноспособного пиридин-4-карбоксальдегида (pyCHO). Это означает, что лимитирующая стадия меняется в зависимости от реакционной способности альдегида: скорость реакции окисления 4-хлорбензальдегида лимитируется стадией депротонирования альдегид-тиазолиевого аддукта, тогда как в случае pyCHO лимитирующей является стадия окисления депротонированного аддукта под действием MeFl. С другой стороны, квазивнутримолекулярное флавиновое окисление pyCHO имеет нулевой порядок по 10-DodFl при низких концентрациях pyCHO (< 10 ммоль/л) и первый порядок при высоких концентрациях pyCHO (> 50 ммоль/л). При окислении pyCHO под действием сшитого кофермента нулевой порядок сохраняется вплоть до степени конверсии 60%, что указывает на высокую эффективность флавина при внутримолекулярной реакции. Эта система является хорошей моделью пируватоксидазы, которая использует в качестве кофакторов FAD и тиаминпиродифосфат и катализирует превращение пировиноградной кислоты в уксусную [7].

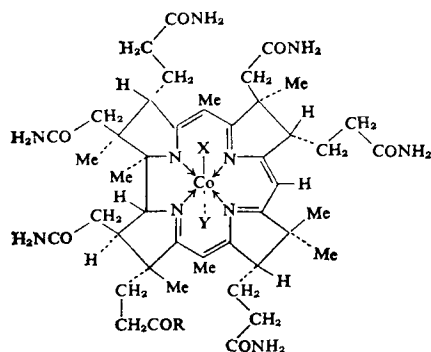
Окисление ионизируемых карбокислот под действием окисленной формы флавина происходит, согласно имеющимся данным, по свободнорадикальному механизму. Активация молекулярного кислорода восстановленным флавином осуществляется путем образования 4а-гидропероксифлавина, который в зависимости от условий и природы субстрата способен переносить один или два кислородных атома [8].

Путем ковалентной модификации гидролитических ферментов аналогами коферментов можно получить новые ферменты, обладающие окислительно-восстановительным действием. Среди изученных к настоящему времени полусинтетических ферментов такого типа наиболее эффективным является ковалентный флавин-папаиновый комплекс, который получают путем модифика-

ции сульфгидрильной группы Cys-25 в активном центре фермента 7-бромацетил-10-метилизаллоксазином. Кинетическое исследование катализируемого флавопапаином окисления дигидроникотинамидов показало, что насыщение достигается при низких концентрациях субстрата, а величина ускорения более чем на порядок выше, чем в модельных системах. Кроме того, результаты стереохимического изучения окисления меченых производных NADH свидетельствуют о том, что отрыв протона под действием флавопапаина происходит преимущественно из положения 4А. На основании этих данных можно заключить, что весьма существенные изменения в активном центре фермента могут быть достигнуты без разрушения его каталитически активной конформации [9].

8.2.3. Кобамидные и кобаламинные коферменты (витамины В₁₂)

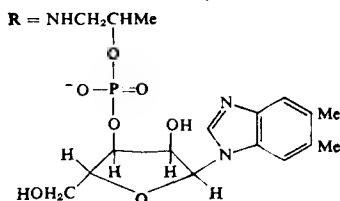
Кобамид и кобаламин представляют собой крупные кобальтовые комплексы, строение которых показано на схемах 8.4 и 8.5 соответственно. В этих комплексах атом кобальта располагается в центре корриинового кольца, где удерживается за



Кобамид (8.4)



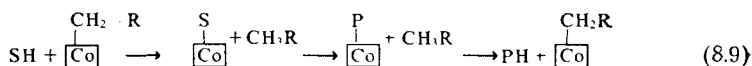
Кобаламин (8.5)



Строение кобаламинов и кобамидов

счет координационных связей с четырьмя атомами азота. Кроме того, атом кобальта имеет один или два аксиальных лиганда X и Y. Если в роли лиганда Y выступает основная бензимидазольная группа входящего в состав молекулы нуклеотидного фрагмента, то семейство соответствующих комплексов носит название кобаламинов (8.5). В кобамидах (8.4) нуклеотидное основание удалено гидролизом, так что $Y = H_2O$.

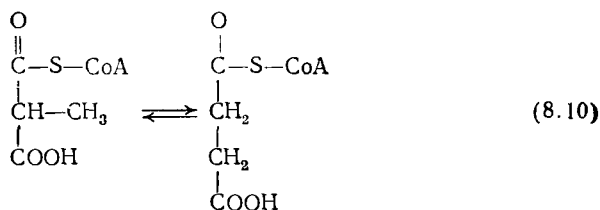
Одна из интересных реакций с участием витамина B_{12} — это классическая органическая реакция превращения 1,2-пропандиола в пропионовый альдегид [10]. Обычно она осуществляется при воздействии серной кислоты, однако при использовании витамин B_{12} -зависимого фермента ее удается провести в мягких условиях. Для этой окислительно-восстановительной реакции, протекающей по внутримолекулярному механизму, присутствие витамина B_{12} совершенно необходимо, поскольку при его удалении путем обработки активированным углем фермент теряет активность, но полностью восстанавливает ее при последующем добавлении новой порции витамина B_{12} . При окислении *d,l*-1,2-пропандиола-1-*t* в пропионовый альдегид в присутствии кобаламин-зависимого фермента диолдегидратазы атом трития переносится на молекулу кофермента, причем тритиевая метка попадает исключительно в положение C-5' аденозильного остатка. На этом основании можно предложить следующий механизм:



Атомы кобальта, входящие в состав бисдегидрокоррина (БДГК) и корриноидных комплексов, имеют сходное электронное строение. Следовательно, сопряжение двойных связей, находящихся на периферии колец A и D в БДГК, с внутренними двойными связями отсутствует. При реакции с алкилгалогенидами стерические эффекты проявляются сильнее в случае $Co(I)$ (БДГК), чем в случае витамина B_{12} . Эти эффекты обусловлены взаимодействием 1,3-диаксиального типа между ангулярными метильными группами БДГК, находящимися в положениях C-1 и C-19, и приближающимся алкильным лигандом. Фотолиз метилированных и этилированных комплексов $Co(III)$ (БДГК) в анаэробных условиях приводит к обычному гомолитическому расщеплению связи $Co-C$. В случае изопропильных производных, напротив, связи $Co-C$ подвергается гетеролитическому расщеплению с образованием изопропильного аниона и $Co(III)$ (БДГК). Комплекс $Co(БДГК)$ может быть использован в качестве катализатора селективного гидрирования первичных алкилгалогенидов под действием борогидрида натрия [11]. Символами SH, PH и CH_3R обозначены соответственно субстрат, продукт

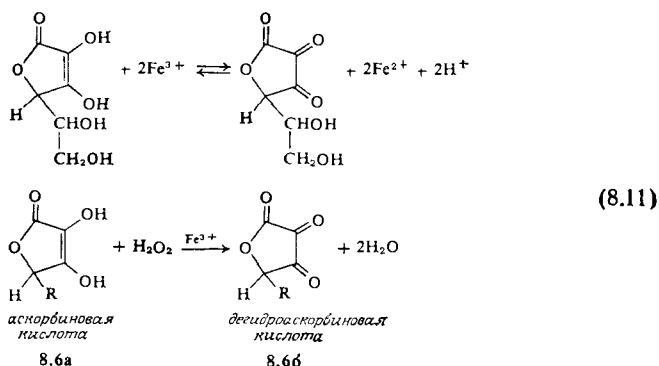
и 5-дезоксиаденозин. В ходе этой реакции атом водорода отщепляется из положения С-1 в молекуле *d,l*-1,2-пропандиола и переносится на кофермент, где присоединяется к углеродному атому С-5' и становится эквивалентным по крайней мере одному, а возможно, и обоим уже имеющимся там водородным атомам. В результате кофермент переходит в восстановленную форму, а молекула субстрата окисляется. На следующей стадии происходит перенос атома водорода от восстановленного кофермента на промежуточный продукт окисления субстрата с образованием гидратированного пропионового альдегида.

Другая важная реакция, протекающая с участием витамина В₁₂ (и соответствующего фермента), — изомеризация метилмалонил-СоА в сукцинил-СоА, эквивалентная внутримолекулярной органической реакции 1,2-переноса связанной с СоА карбоксильной группы [12]:



8.2.4. Аскорбиновая кислота (витамин С)

Аскорбиновая кислота обладает свойствами сильного восстановителя. При окислении она превращается в дегидроаскорбиновую кислоту [уравнения (8.11) и (8.12)]. Для реакции (8.11) предложен [7] механизм (8.12), в котором ион металла, обеспечивая свободный обмен электронами, играет роль связующего звена между окислителем и восстановителем (см. гл. 9).



8.6a

8.6б

этой железо-серной системы, сходные с рассматриваемыми коферментами как по структуре, так и по электронному строению [13].

Для выяснения последовательности стадий и идентификации промежуточных соединений методами спектрофотометрии и ^1H -ЯМР-спектроскопии были изучены две реакционные системы I и II, в которых из простых реагентов образуется имеющий биологическое значение комплекс $[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{SPh})_4]^{2-}$. Мольные соотношения реагентов в системах I и II составляют $\text{PhS}^- : \text{FeCl}_3 : \text{S} = 3,5 : 1 : 1$ и $\geq 5 : 1 : 1$ соответственно, а в качестве реакционной среды используются ацетонитрил и метанол. В системе I первое идентифицируемое промежуточное соединение представляет собой адамантаноподобный комплекс $[\text{Fe}_4(\text{SPh})_{10}]^{2-}$, который в обоих растворителях взаимодействует с серой по принципу «все или ничего» с образованием I. Других промежуточных продуктов в этой системе не обнаружено. В системе II вначале образуется тетраэдрический комплекс $[\text{Fe}(\text{SPh})_4]^{2-}$, который затем, реагируя с серой в среде ацетонитрила, превращается в двухъядерный кластер $[\text{Fe}_2\text{S}_2(\text{SPh})_4]^{2-}$. Таким образом, система II представляет собой первый пример процесса, приводящего к образованию четырехъядерного кластера через промежуточные одно- и двухъядерные комплексы. В среде метанола образование I из исходных реагентов протекает количественно, что было показано спектрофотометрическими измерениями [14].

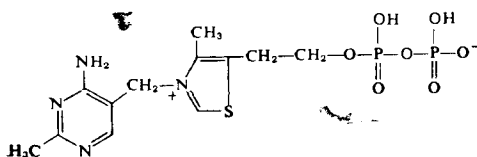
8.3. Коферменты, не обладающие окислительно-восстановительными свойствами

Существует большое число коферментов, не обладающих окислительно-восстановительными свойствами. К ним относятся тиаминпирофосфат (витамин B_1), пиридоксальфосфат (витамин B_6), фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота), биотин, S-аденозилметионин, витамины A, D, E и K, кофермент A, ионы металлов, такие, как Zn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} и Co^{2+} (большинство из которых неспособно выступать в роли эффективных переносчиков электронов), «ацилпереносящий белок», аденозинмоно-, ди- и трифосфат, глутатион и другие. Большинство этих коферментов рассматривается ниже.

8.3.1. Тиаминпирофосфат (витамин B_1)

Тиаминпирофосфат, широко распространенный в живых организмах, был впервые обнаружен как компонент питания, необходимый для предупреждения полиневрита у птиц и болезни бери-бери у человека. Структура этого кофермента показана на схеме 8.8, из которой видно, что его молекула содержит два гетероцикла — пиримидиновый и тиазолиевый [15]. В кристалли-

ческом состоянии витамин В₁ был получен впервые в 1925 г. Он принимает участие в самых разнообразных ферментативных реакциях, таких, как окислительное и безокислительное декарбоксилирование α -кетокислот и образование α -кетолов (ацилонов). Более подробно механизм его действия рассмотрен в гл. 7.



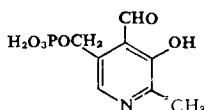
тиаминпирофосфат

8.8

Вначале катализируемого тиамином декарбоксилирования пировиноградной кислоты образуется метил-2-гидрокси-2-(2-тиамин)этилфосфонат (фосфалактилтиамин) — фосфонатный аналог 2-(1-карбокси-1-гидроксиэтил)тиамина. Структурное исследование фосфалактилтиамина показало, что тиаминовая часть его молекулы находится в S-конформации, характерной для других C(2)-замещенных тиаминов. Однако в отличие от ранее изученных производных фосфалактильный фрагмент находится в такой конформации, что его гидроксильная группа располагается вблизи мостиковой метиленовой группы, а не атома серы тиазольного кольца, и связь с фосфонатной группой ориентирована перпендикулярно плоскости цикла. Этот результат согласуется с данными, полученными методом ЯМР. На основании структуры можно заключить, что при катализируемом тиамином декарбоксилировании пировата действуют принципы наименьшей подвижности и максимального перекрытия орбиталей, поскольку наблюдаемое строение соответствует теоретическим представлениям о структуре 2-(α -лактил)тиаминдифосфата [16].

8.3.2. Пиридоксальфосфат (витамин В₆)

Пиридоксальфосфат 8.9 (витамин В₆, руСНО) принимает участие во многих реакциях превращения аминокислот, включая рацемизацию, декарбоксилирование, трансаминирование, β -замещение, элиминирование и конденсацию.

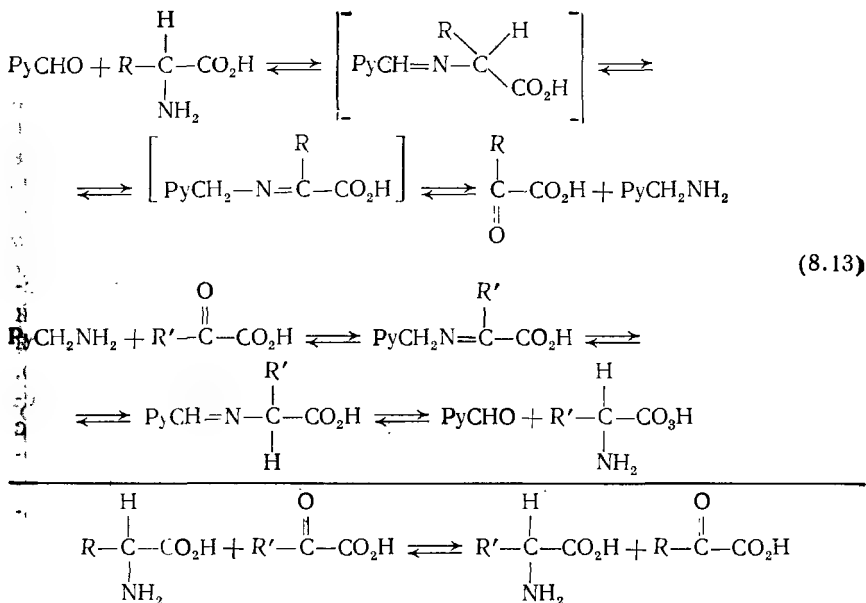


пиридоксальфосфат

8.9

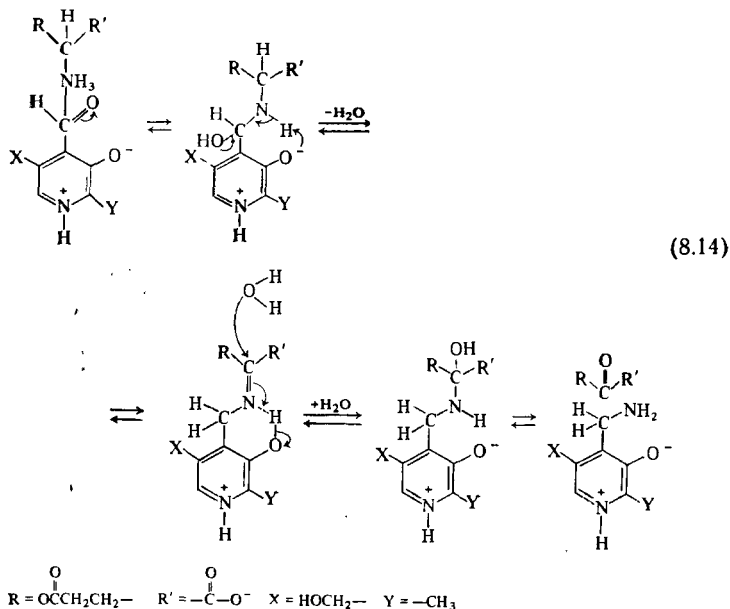
Этот кофермент существует также в форме спирта (пиридоксин или пиридоксол) и соответствующего амина (пиридоксамин, PyCH_2NH_2). В катализе принимают участие альдегидная и гидроксильная группы пиридоксальфосфата, а фосфатная группа служит только для электростатического связывания с ферментом. При нейтральных значениях pH гидроксильная группа находится в анионной форме.

Сам по себе пиридоксаль также обладает способностью катализировать те же реакции, что и пиридоксальфосфат-зависимые ферменты, однако скорость в последнем случае в миллион раз выше [17]. Катализируемая пиридоксалем реакция трансаминирования протекает по механизму (8.13), включающему изомеризацию двух оснований Шиффа [18]. Механизм первой из представленных на схеме (8.13) реакций (реакции образования пиридоксамина) более подробно описывается уравнением (8.14).

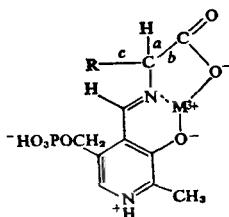


Видно, что гидроксильная группа (или ее анионная форма) выступает в роли внутримолекулярного общего кислотного (или общего основного) катализатора. Положительный заряд на атоме азота пиридоксаля усиливает электрофильность карбонильного атома углерода, способствуя тем самым образованию основания Шиффа. Кроме того, энергия активации реакции снижается благодаря делокализации положительного заряда в пиридиновом цикле всех промежуточных продуктов. Эти три фактора играют важную роль в катализе пиридоксалем и, вероятно,

составляют основу высокой каталитической эффективности пиридоксальфосфата.



Существуют модельные системы, в которых реакции трансаминирования катализируются ионами металлов (алюминия или железа) [18] или имидазолом [19]. Роль иона металла сводится к дестабилизации π -электронной системы. Из схемы 8.10 видно, что направление реакции определяется характером расщепляемых в хелатном комплексе связей: разрыв связей a , b или c приводит соответственно к трансаминированию, декарбоксилированию или конденсации. Все эти реакции, за исключением декарбоксилирования, действительно были обнаружены в модельных системах.



хелатный комплекс иона металла,
пиридоксальфосфата и аминокислоты

При катализе имидазолом константа скорости реакции трансаминирования зависит от произведения концентраций имидазола и иона имидазолия. Эта зависимость, полученная путем варьирования pH реакционной среды, представлена на рис. 8.1.

На основании pH-зависимостей типа представленной на рис. 8.1 можно сделать вывод о постоянстве константы образования комплекса альдимины (или кетимины) с одной молекулой имидазола и одним ионом имидазолия. Из данных по растворимости следует, что α -аминофенилуксусная кислота также способна давать комплекс с имидазолом. Константы образования этого комплекса очень близки к значениям, определенным из кинетических экспериментов для иминовых комплексов, если считать, что в состав комплекса входят одна молекула имидазола, один ион имидазолия и одна молекула аминокислоты в форме цвиттер-иона. На основании этих данных для прототропного сдвига был предложен механизм согласованного катализа (см. гл. 11) под действием имидазола и иона имидазолия [19].

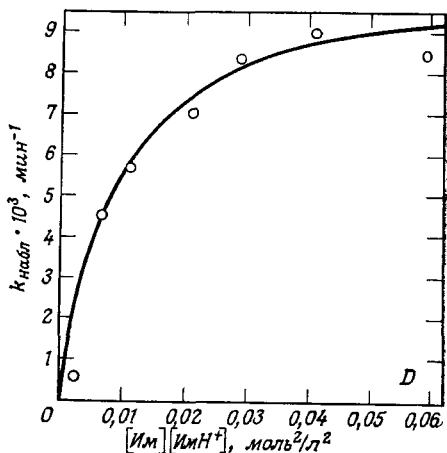
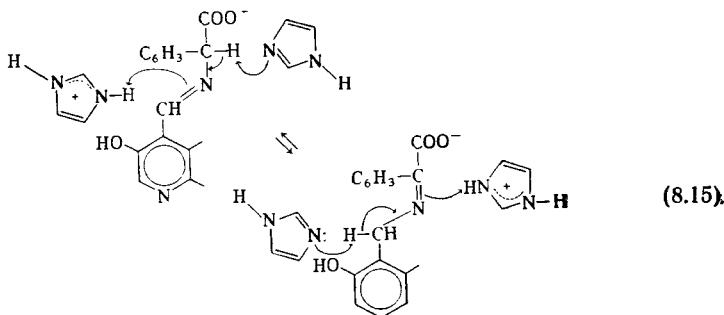
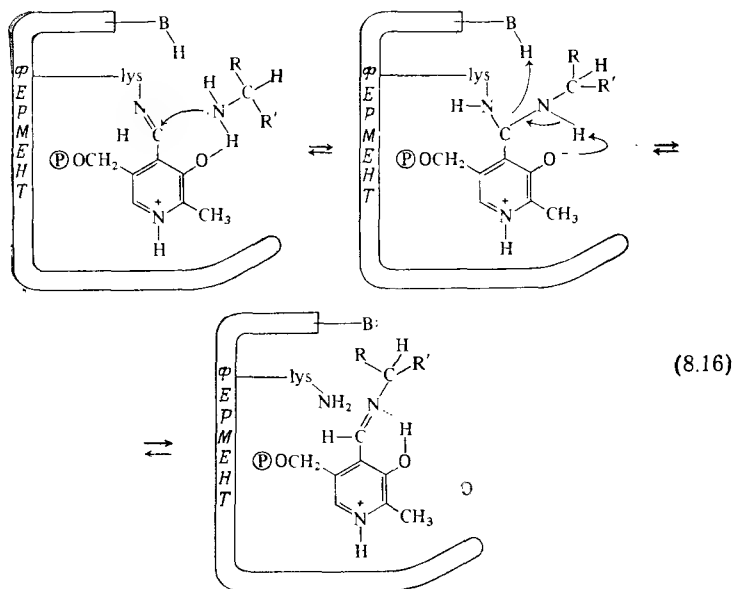


Рис. 8.1. Зависимость константы скорости реакции трансаминирования от концентрации имидазола и ионов имидазолия. Из работы: *Bruice T. C., Topping R. M., J. Am. Chem. Soc., 85, 1488 (1963).* © 1963 by the American Chemical Society.



Различие между реакциями, катализируемыми пиридоксальем [схемы (8.13) и (8.14)] и ферментами, состоит в том, что

в последнем случае на первой стадии пиридоксальфосфат и аминогруппа лизина молекулы фермента образуют основание Шиффа, которое затем подвергается нуклеофильной атаке со стороны аминогруппы реагирующей аминокислоты. В результате происходящего трансиминирования образуется второе основание Шиффа [схема (8.16)].



Характер проявляемой пиридоксальфосфатом каталитической функции определяется природой фермента, в сочетании с которым он действует. Так, из схемы (8.17) следует, что пиридоксальфосфат служит коферментом в таких процессах, как декарбоксилрование, трансиминирование, рацемизация и синтез аминокислот.

Реакция трансиминирования с участием ахирального пиридоксамина и α -кетокислоты приводит к образованию D,L-аминокислоты. Если, однако, использовать оптически активный аналог пиридоксамина (R- или S-15-аминометил-14-гидрокси-5,5-диметил-2,8-дитио[9](2,5)пиридинофан) в сочетании с ионами Zn^{2+} , то в результате трансиминирования α -кетокислоты превращаются в соответствующие D- или L-аминокислоты. Эта система, изображенная на рис. 8.2, может служить хорошей моделью ферментативного трансиминирования. Наиболее высокий выход оптически активного изомера (23—61%) был достигнут в катализируемой хиральным пиридоксамином реакции трансиминирова-

ния фенилпировиноградной кислоты с образованием R-фенилаланина [20].

В соответствии с давно принятым постулатом в активном центре пиридоксальфосфат-зависимых ферментов, таких, как аминотрансферазы (трансаминазы), конъюгат аминокислоты с пиридоксальфосфатом ориентирован таким образом, чтобы связь с α -водородным атомом располагалась почти перпендикулярно плоскости пиридинового цикла. Фермент способен катализиро-

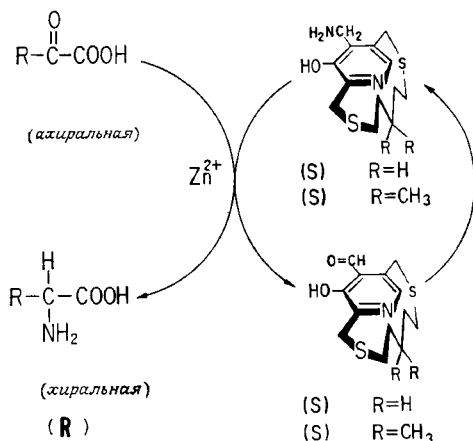
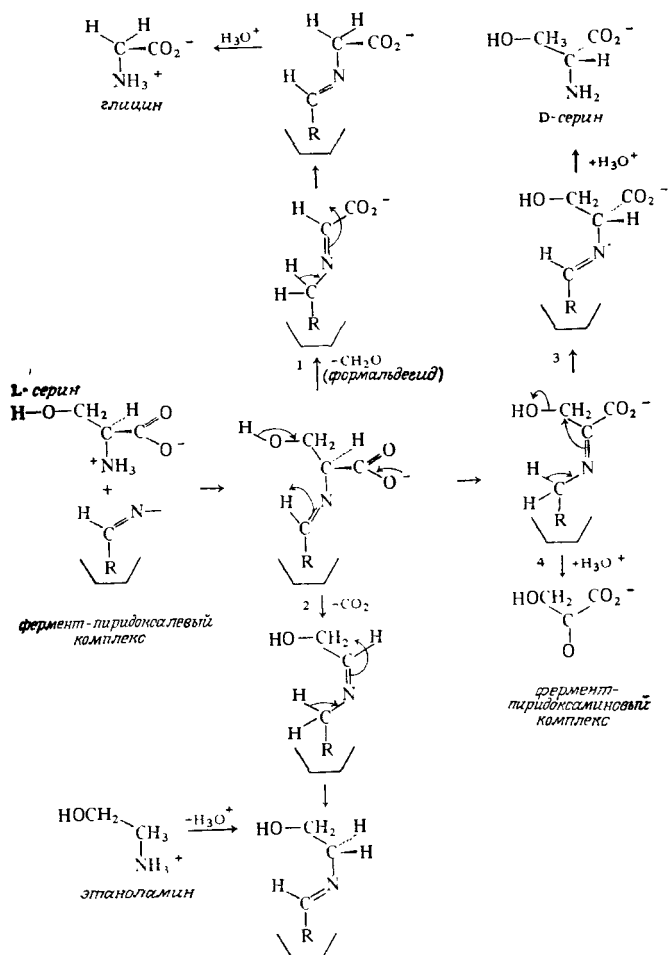


Рис. 8.2. Образование оптически активной аминокислоты путем трансминирования оптически неактивной α -кетокислоты под действием хирального производного пиридоксамина. Из работы: Tachibana Y., Ando M., Kuzuhara H., Chem. Lett., 1982, 1765.

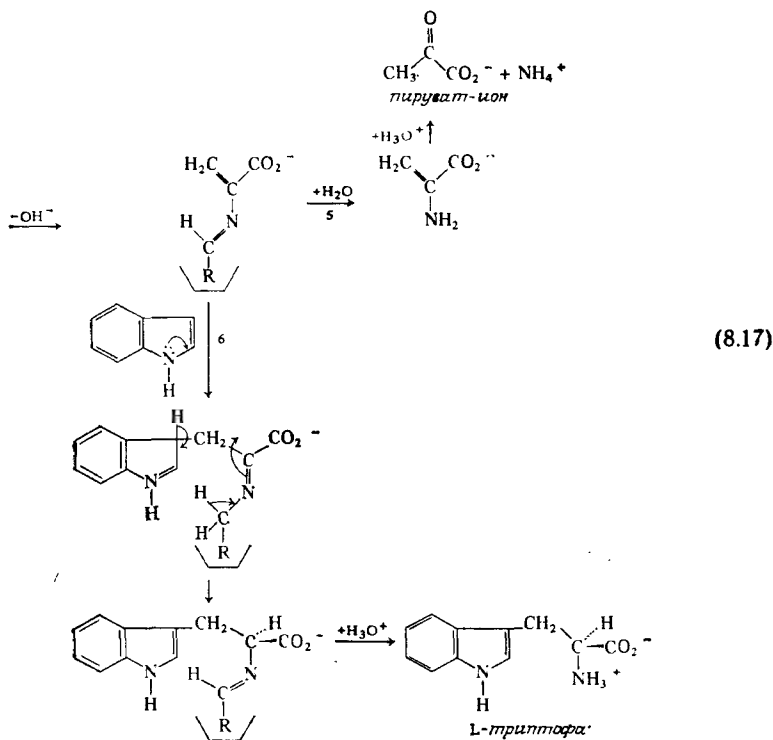
вать реакцию образования α -кетокислоты, исходя только из одного оптического изомера аминокислоты. Следовательно, при протекании реакции в обратном направлении из α -кетокислоты образуется та же самая энантиомерная форма аминокислоты. Во всех изученных к настоящему времени ферментах протонирование промежуточного имина всегда осуществляется со стороны *si* по положению C-4' молекулы кофактора, так что присоединяется или отрывается *pro-S* атом водорода (H_8) пиридоксаминфосфата. Под действием аланинаминотрансферазы значительное количество α -водородных атомов L-аланина присоединяется в положение C-4'. Это свидетельствует о том, что внутримолекулярное поверхностное прототропное 1,3-смещение происходит с участием одной основной группы фермента. Трансаминирование ферментного конъюгата L-аланином приводит к высвобождению в активном центре ϵ -аминогруппы лизина. Однако в случае другого родственного фермента — аспаратаминотрансферазы — эта группа, по-видимому, не играет существенной ро-



(816)

ли в определении стереохимии протонирования. По имеющимся данным, в состав активного центра аспаратаминотрансферазы входит остаток гистидина.

Если конъюгат аминокислоты и пиридоксальфосфата ориентирован в активном центре фермента таким образом, что карбоксильная группа располагается перпендикулярно плоскости конъюгата, то пространственные и электронные факторы благоприятствуют протеканию реакции декарбоксилирования. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что при катализе α -декарбоксилазами пространственное расположение атомов вокруг связи $\alpha\text{-C}-\text{N}$ определяется связыванием перифери-



ческой группы в полностью вытянутой боковой цепи аминокислотного остатка. Промежуточное иминосоединение обычно протонируется по α -углеродному атому, что в конечном итоге приводит к высвобождению амина. Теоретически это протонирование может осуществляться с обеих сторон плоскости имина, однако было установлено, что декарбоксилирование L-тирозина, L-лизина, L-глутамата и L-гистидина под действием соответствующих декарбоксилаз протекает с сохранением конфигурации. Иногда наблюдается частичное протонирование положения C-4' молекулы кофактора, что приводит к образованию неактивного конъюгата фермента с пиридоксаминфосфатом.

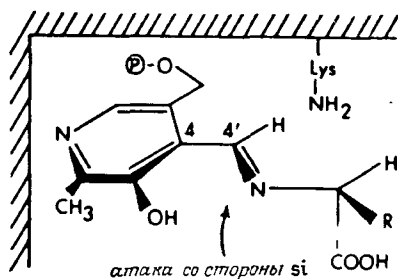
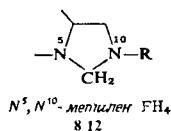
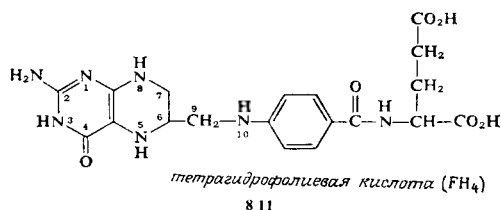


Рис. 8.3. Предпочтительное протонирование иминового промежуточного соединения в активном центре пиридоксальфосфат-зависимых ферментов.

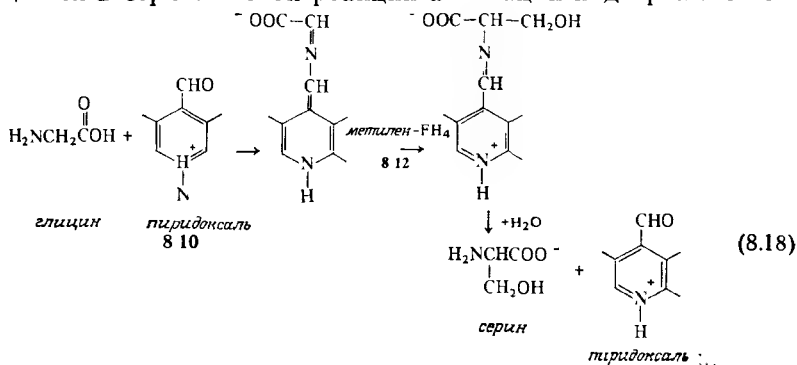
В случае глутаматдекарбоксилазы протонирование положения С-4' молекулы кофактора осуществляется со стороны *si*, так же как это имеет место при катализе трансаминазами. Таким образом, все реакции протекают только с одной стороны плоскости кофермент-субстратного конъюгата, а другая сторона остается недоступной (рис. 8.3) [21].

8.3.3. Тетрагидрофолиевая кислота

Молекула тетрагидрофолиевой кислоты (FH_4) образована остатками восстановленного птерина, *p*-аминобензойной и *L*-глутаминовой кислот. Ее строение показано на схеме 8.11. Коферменты на основе FH_4 участвуют в реакциях переноса одноуглеродных фрагментов, соответствующих по состоянию окисления формату, формальдегиду и метанолу. При переносе формальдегидного фрагмента соответствующий аддукт может существовать в четырех структурных формах: N^{10} -формил- FH_4 , N^5 -формил- FH_4 , N^5 -формимино- FH_4 и $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -метилден- FH_4 .



Под действием пиридоксаль (8.10) и FH_4 (8.11) глицин превращается в серин. В этой реакции активации подвергаются оба



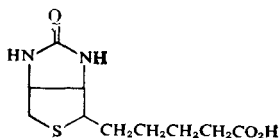
реагента: глицин активируется пиридоксальфосфатом, а формальдегид — тетрагидрофолиевой кислотой.

Соответствующим образом замещенные имидазолиновые и имидазолидиновые производные также способны выступать в качестве переносчиков углерода, действуя по механизмам, аналогичным наблюдаемым в случае N^5, N^{10} -метин- и N^5, N^{10} -метилентетрагидрофолатных коферментов соответственно. Если в биологических процессах роль тетрагидрофолатных коферментов ограничивается переносом одноуглеродных фрагментов различной степени окисления, то использование модельных систем позволяет осуществлять перенос сложных углеродных фрагментов, содержащих различные функциональные группы. Для проведения подобных реакций был синтезирован ряд соединений, моделирующих фолиевую кислоту [22].

Дигидробиоптерин, являющийся производным фолиевой кислоты, играет роль кофермента при гидроксילировании фенилаланина.

8.3.4. Биотин

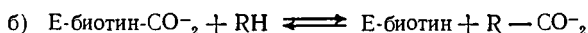
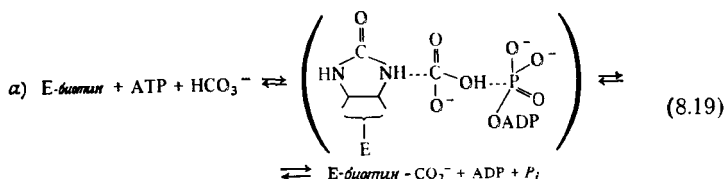
Биотин, представляющий собой фактор роста дрожжей и человека (витамин Н), был впервые выделен Коглем; его структура показана на схеме 8.13. Биотин выполняет функции кофермента в реакциях карбоксилирования:



биотин
8.13

Биотин присоединяется к ферменту амидной связью, образованной карбоксильной группой биотина и аминогруппой входящего в состав фермента остатка лизина. Реакция карбоксилирования, катализируемая биотином, протекает в соответствии со схемой (8.19), где в роли RH обычно выступает ацильная группа ацилированного кофермента А. Биотин-зависимое ферментативное карбоксилирование может обладать определенными преимуществами по сравнению с прямой реакцией ацилированного кофермента А с диоксидом углерода и бикарбонатом, активированными АТР.

Для выяснения влияния предварительного протонирования циклической системы биотина на способность N' -карбоксильной группы переносить CO_2 недавно были синтезированы три необ-

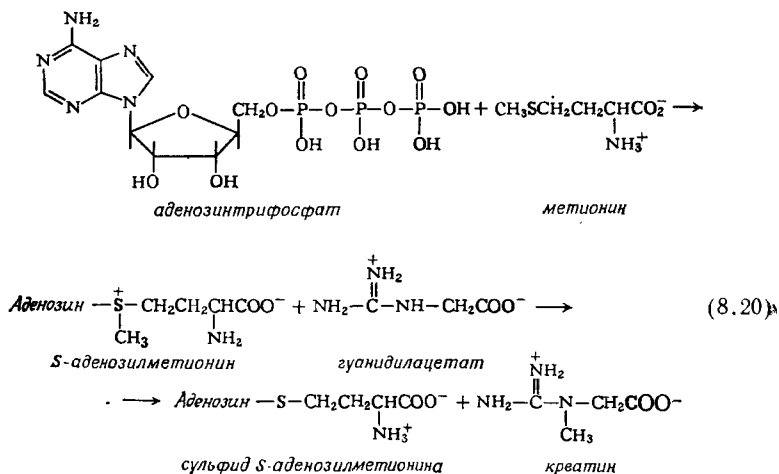


ратимо протонированных модельных соединения на основе N'-карбоксибиотина. Два из них были использованы для моделирования N'-карбоксибиотина, протонированного по карбонильному атому кислорода уридогруппы, а третье — для моделирования ситуации, когда протонируется атом азота N'. Была изучена реакционная способность каждого из этих соединений по отношению к различным нуклеофилам. Из трех модельных соединений только одно обеспечивает эффективный перенос карбометоксильной группы при взаимодействии с азотсодержащими нуклеофилами (морфолином, циклогексиламином и диизопропиламином). В случае нуклеофилов меньшего размера (таких, как вода и метанол) реакция осуществляется по кольцевому атому углерода C-2. Характер продуктов, образующихся при взаимодействии с нуклеофилами (например, спиртами и аминами) другого модельного соединения, позволяет сделать вывод о наличии двух конкурирующих между собой механизмов. Один из них включает нуклеофильную атаку по углеродному атому C-2 катиона имидазолия (механизм A_{AC}2) с образованием тетраэдрического промежуточного соединения, которое затем распадается с образованием либо продуктов, либо исходных реагентов. Конкурирующий механизм состоит в необратимом S_N2-замещении при метиленовом атоме углерода в O-алкильной боковой цепи (механизм A_{AL}2). В описываемой работе обсуждаются также факторы, которые обуславливают общий характер распределения продуктов, образующихся в результате этих реакций. Что касается взаимодействия с нуклеофилами (такими, как спирты и амины) третьего из рассматриваемых модельных соединений, то характер образующихся продуктов можно объяснить только исходя из предположения о нуклеофильной атаке по кольцевому углеродному атому C-2 (механизм A_{AC}2). Соответствующий S_N2-механизм для данного субстрата неприемлем [23].

8.3.5. S-Аденозилметионин

Давно известно, что в биохимических процессах роль переносчика метильных групп выполняет метионин. Осуществляя

перенос, метионин находится в «активной» форме, в качестве которой выступает сульфониевая соль S-аденозилметионина (8.14). Именно это соединение обеспечивает перенос метильной группы на различные нуклеофилы. Типичным примером может служить синтез креатина из гуанидилуксусной кислоты, представляющий собой ферментативную реакцию нуклеофильного замещения:



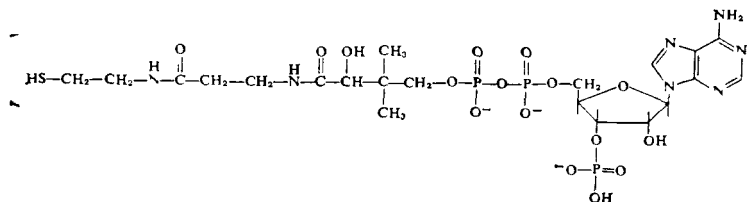
С точки зрения органической химии эта реакция представляет собой взаимодействие между нуклеофилом (амином) и сульфониевой солью, приводящее к образованию сульфида и замещенного амина. Аналогичным образом S-аденозилметионин реагирует со многими другими нуклеофилами: никотинамидом, имидазолом, гистамином и катехинами эпинефринового типа.

Для исследования стереохимических закономерностей ферментативной реакции был использован S-аденозилметионин, в котором содержится обладающая хиральными свойствами метильная группа. Хиральность обеспечивается за счет асимметричного расположения имеющихся в метильной группе атомов ^1H , ^2H и ^3H [21]. Инкубация двух диастереомерных форм субстрата с акцептором метильной группы (эпинефрином или протокатеховой кислотой) в присутствии фермента катехин-О-метилтрансферазы приводит к образованию соответствующих метилированных катехинов, причем наблюдается обращение кон-

фигурации. Последний результат свидетельствует о том, что имеет место прямая реакция, протекающая по механизму S_N2 без участия промежуточной метилированной формы фермента [24].

8.3.6. Кофермент А

Функция кофермента А состоит в переносе ацильных групп. Впервые он был идентифицирован как устойчивый к нагреванию кофактор, необходимый для осуществления некоторых реакций ацетилирования, в частности для введения ацетильной группы в ацетоацетат и цитрат. Строение кофермента А показано на схеме 8.15. Его молекула содержит большое число функциональных групп, однако наиболее важную роль в проявлении активности играет сульфгидрильная группа. Именно она ответ-



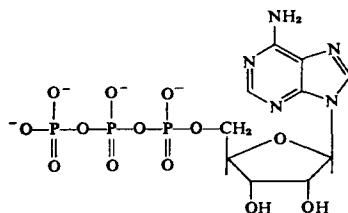
кофермент А
8.15

ственна за образование ацетилированной формы кофермента А. Иначе говоря, ацильные производные кофермента А представляют собой сложные тиоэфиры. В связи с этим для обозначения кофермента А часто применяется сокращение CoASH. Может возникнуть вопрос: каким же специфическим свойством сложные тиоэфиры отличаются от кислородных сложных эфиров? Скорость щелочного гидролиза в обоих случаях одинакова, однако под действием кислот тиоэфиры гидролизуются быстрее. Кроме того, тиоэфиры обладают более высокой реакционной способностью в реакциях конденсации с участием карбанионов. Ацильные производные CoASH обычно образуются в результате АТР-зависимых реакций и могут принимать участие в следующих превращениях. 1) Нуклеофильная атака на атом углерода ацильной группы с переносом последней на молекулу нуклеофила и высвобождением CoASH. 2) Присоединение к молекулам, имеющим двойную связь в ацильной части. 3) Конденсация по α -углеродному атому сложного тиоэфира. 4) Реакции, сопровождающиеся обменом ацильными группами. Одной из причин предпочтения, которое природа отдает в данном случае тиоэфиром,

может служить то обстоятельство, что свободная энергия гидролиза сложного тиоэфира выше, чем соответствующего кислородного соединения.

8.3.7. Пуриновые фосфаты

С точки зрения нашего обсуждения представляют интерес два класса пуриновых фосфатов — гуанозинфосфаты и аденозинфосфаты. Остановимся более подробно на последнем из них. Строение аденозинтрифосфата (АТФ) показано на схеме 8.16. Существуют также соответствующие монофосфат и дифосфат. Аденозинтрифосфат служит в качестве кофермента, субстрата или источника энергии для огромного числа различных фермен-

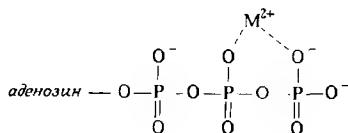


аденозинтрифосфат (АТФ)

8.16

тов. Это вещество участвует во многих реакциях биологического окисления, поэтому его рассмотрение можно было бы с равным успехом включить в раздел, посвященный окислительно-восстановительным системам. Фундаментальная роль АТФ состоит в том, что энергия, которая выделяется при гидролизе имеющихся в его молекуле пирофосфатных связей, служит движущей силой различных биохимических процессов.

АТФ и АДФ представляют собой «высокоэнергетические» соединения. Это означает, что гидролиз АТФ до АДФ и гидролиз АДФ до АМФ сопровождаются сильным понижением свободной энергии ($-7,3$ и $-6,5$ ккал/моль при pH 7,0 соответственно). Выделяющаяся энергия может быть использована для осуществления других биологически важных реакций, протекающих с пог-

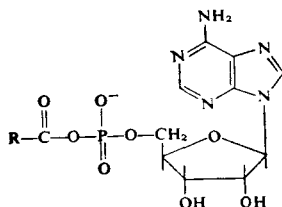


комплекс АТФ с ионом металла

8.17

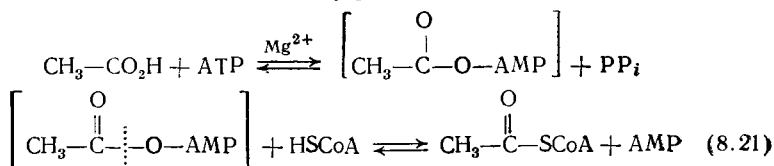
лощением энергии. Гидролиз АТР и АДФ катализируется ионами двухвалентных металлов, например Mg^{2+} и Zn^{2+} , за счет образования хелатного комплекса, изображенного на схеме 8.17 (см. гл. 9).

Во всех АТР-зависимых биосинтетических процессах образование ковалентной связи между двумя молекулами субстрата сопряжено с расщеплением одной из пирофосфатных связей в молекуле АТР. Многие АТР-зависимые реакции включают активацию карбоксильной группы. Расщепление АТР может приводить к образованию АДФ и фосфат-иона или АМР и пирофосфат-иона. В последнем случае возникает связанный с ферментом ациладенилат (схема 8.18). Вероятный механизм синтеза ацетил-СоА представлен уравнением (8.21)



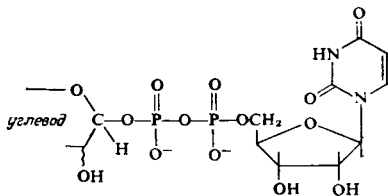
ациладенилат

8.18



8.3.8. Пиримидиновые фосфаты

Существует несколько классов пиримидиновых фосфатов: уридин-, цитозин- и инозинфосфаты. Уридиновые нуклеотиды играют важную роль в метаболизме углеводов. Общее строение UDP-углеводов показано на схеме 8.19 [25]. UDP-углеводные ко-



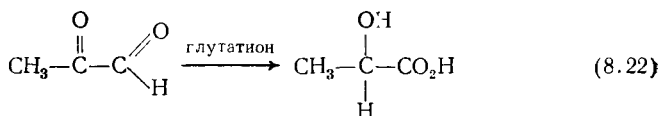
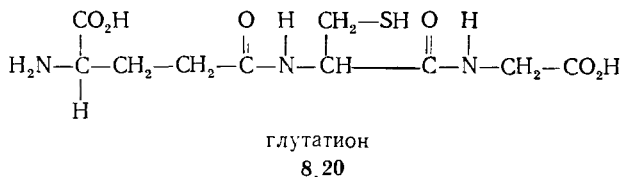
UDP-углевод

8.19

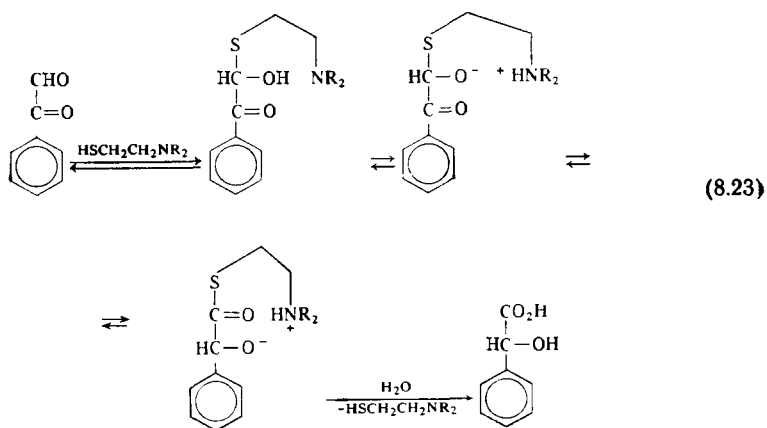
ферменты выполняют двоякую функцию. Во-первых, они принимают участие в различных реакциях гликозильного переноса и, во-вторых, сама углеводная часть может подвергаться превращениям путем окисления или окислительного декарбоксилирования.

8.3.9. Глутатион

Строение глутатиона, представляющего собой трипептид L-глутамил-L-цистеинил-L-глицин, показано на схеме 8.20. Биохимические функции глутатиона чрезвычайно разнообразны, однако известно лишь небольшое число процессов, в которых глутатион выступает в роли кофермента. Наиболее хорошо изученным процессом такого рода является реакция, катализируемая ферментом глиоксалазой.



Была предложена остроумная система, моделирующая действие глиоксалазы [26]:

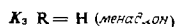
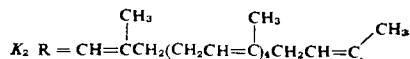
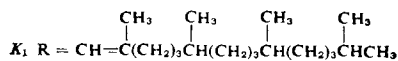
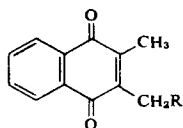
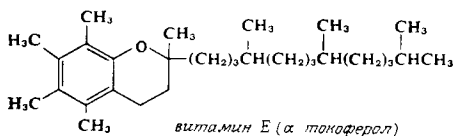
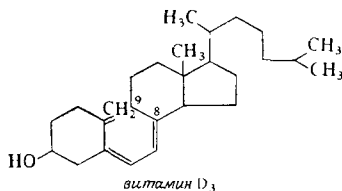
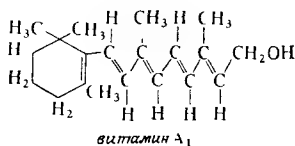


В присутствии N,N-диметил-β-меркаптоэтиламина фенолглиоксаль в водном растворе при комнатной температуре легко

превращается в миндальную кислоту. Присутствие тиоловых соединений и аминов, взятых по отдельности, не приводит к ускорению этой реакции, хотя их смесь обладает определенным каталитическим эффектом. Для катализа необходима свободная тиольная группа, поскольку S-метильное производное не обладает каталитической активностью. Неактивным является также триметиламмониевое производное, и, следовательно, для проявления каталитической активности в молекуле катализатора должна присутствовать основная группа. В модельной реакции, как и при катализе глиоксалазой, имеет место внутримолекулярный перенос протона. На основании этих данных можно заключить, что механизм (823) адекватно описывает реакцию в модельной системе.

8.3.10. Витамины А, D, Е и К

В дополнение к уже рассмотренным коферментам необходимо упомянуть также витамины А, D, Е и К, которые принимают участие в функционировании электронно-транспортных (окисли-



витамины А, D, Е и К
8.21

тельно-восстановительных) систем. Строение этих витаминов показано на схеме 8.21.

Термин «витамин D» первоначально использовался для обозначения обладающего противорахитным действием компонента «жирорастворимого фактора А». Однако еще до того, как это вещество (которое теперь получило название витамин D₃, или холекальциферол) удалось выделить из жира печени рыб, было показано, что обладающее противорахитным действием соединение (витамин D, кальциферол, или эргокальциферол) можно синтезировать в лабораторных условиях путем радиационной обработки растительного стероида эргостерина. Название «витамин D₁» в настоящее время не используется, поскольку вещество, для обозначения которого оно применялось, представляет собой, как выяснилось, смесь кальциферола с другими стероидами.

Витамин А играет важную роль в различных биохимических и физиологических процессах. В виде фармакологического препарата он применяется для лечения некоторых форм дерматита. Еще более эффективны его синтетические производные, известные под названием «ретиноиды». Значительный интерес к этим соединениям вызван также тем обстоятельством, что они, по-видимому, обладают способностью препятствовать образованию раковых опухолей.

Недостаток витамина Е у животных приводит к возникновению отклонений в деятельности различных органов и систем организма, что связано, по-видимому, с нарушениями метаболизма жирных кислот и многих других ферментативных процессов. Примечательно, что многие признаки и симптомы, появляющиеся у животных при недостатке витамина Е, внешне напоминают болезненные состояния у людей. Однако необходимость присутствия витамина Е в пищевом рационе человека и его ценность с точки зрения терапии доказаны еще недостаточно.

Витамин К является обязательным компонентом пищевого рациона и необходим для нормального биосинтеза некоторых веществ, ответственных за сворачивание крови. Было замечено, что при отклонениях от сбалансированного состава корма у цыплят развивается заболевание, основным симптомом которого является внезапное кровотечение. Причиной этого заболевания служит, по-видимому, низкое содержание в крови протромбина. В ходе дальнейших исследований выяснилось, что болезнь не поддается лечению никакими из известных витаминов, но быстро проходит при добавлении в корм некоего жироподобного вещества, которому было присвоено наименование «витамин К» (витамин коагуляции).

Недостаток витамина D в организме высших животных приводит к нарушениям кальций-фосфатного метаболизма, что

вызывает структурные изменения костей и зубов. Заболевание, вызванное резким недостатком витамина D, носит название рахита у детей и остеомалации у взрослых. С другой стороны, потребление избыточного количества этого витамина также оказывает токсическое действие. Вслед за первоначальным повышением содержания кальция в крови происходят метастатическая кальцинация различных внутренних органов и в конечном итоге декальцинация скелетных структур.

Витамины группы D стимулируют всасывание из кишечного тракта ионов кальция, но не оказывают, по-видимому, прямого воздействия на процесс поглощения фосфата. Пониженная скорость накопления костных солей у авитаминозных животных обусловлена главным образом нарушением способности к усвоению кальция. Витамин D имеет важное значение также для жизнедеятельности внутренних тканей организма. Например, содержание цитрата в костях и внутренних органах (почках, сердце) крыс, страдающих от недостатка витамина D, быстро возрастает при добавлении в корм этого витамина. В целом можно констатировать, что, несмотря на общепризнанную важную роль, которую играют витамины группы D в процессах роста и особенно в образовании и обеспечении жизнедеятельности костной ткани, биохимические функции этих веществ остаются во многом неясными.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bender M. L.*, Mechanism of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971, Chapter 17.
2. *Дюга Х., Пенни К.* Биоорганическая химия. — М.: Мир, 1984.
3. *Vennesland B., Westheimer F. H.*, in: The Mechanism of Enzyme Action, McElroy W. D., Glass B. (Eds), John Hopkins Press, Baltimore, 1954, p. 357.
4. *Westheimer F. H.*, in: Biomimetic Chemistry, Dolphin D., McKenna C., Murakami Y., Tabushi I. (Eds), Advances in Chemistry Series, No. 191, Washington, 1980, p. 31.
5. *Bruice T. C.*, Acc. Chem. Res., **13**, 256 (1980).
6. *Shinkai S., Yamashita T., Kusano Y., Manabe O.*, J. Am. Chem. Soc., **103**, 2070 (1981).
7. *Shinkai S., Yamashita T., Kusano Y., Manabe O.*, J. Am. Chem. Soc., **104**, 563 (1982).
8. *Bruice T. C.*, in: Biomimetic Chemistry, Dolphin D., McKenna C., Murakami Y., Tabushi I. (Eds), Advances in Chemistry Series, No. 191, Washington, 1980, p. 89.
9. *Kaiser E. T.*, in: Biomimetic Chemistry, Dolphin D., McKenna C., Murakami Y., Tabushi I. (Eds), Advances in Chemistry Series, No. 191, Washington, 1980, p. 35.
10. *Hill A. O., Pratt J. M., Williams R. J. P.*, Chem. Brit., **156** (1969).
11. *Murakami Y.*, in: Biomimetic Chemistry, Dolphin D., McKenna C., Murakami Y., Tabushi I. (Eds), Advances in Chemistry Series, No. 191, Washington, 1980, p. 179.
12. *Stadtman T. C.*, Science, **172**, 859 (1971).

13. Yang Y., Johnson K. H., Holm R. H., Norman J. G., Jr., J. Am. Chem. Soc., **97**, 6596 (1975).
14. Hagen K. S., Reynolds J. G., Holm R. H., J. Am. Chem. Soc., **103**, 4054 (1981).
15. Breslow R., J. Am. Chem. Soc., **80**, 3719 (1958).
16. Turano A. et al., J. Am. Chem. Soc., **104**, 3089 (1982).
17. Snell E. E., Braunstein A. E., Severin E. S., Torchinsky Y. M., Pyridoxal Catalysis: Enzymes and Model Systems, Interscience, New York, 1968.
18. Metzler D. E., Snell E. E., J. Am. Chem. Soc., **74**, 979 (1952).
19. Topping R. M., Bruice T. C., J. Am. Chem. Soc., **85**, 1488 (1963).
20. Tachibana Y., Ando M., Kuzuhara H., Chem. Lett., **1982**, 1765.
21. Vederas J. C., Floss H. G., Acc. Chem. Res., **13**, 455 (1980).
22. Pandit U. K., Bieräugel H., Abstracts of 28th Congress of IUPAC (1981).
23. Cravey M. J., Kohn H., J. Am. Chem. Soc., **102**, 3928 (1980).
24. Tsai M. D., Floss H. G., Crooks P. A., Coward J., J. Biol. Chem., **255**, 9124 (1980).
25. Caputto R., Leloir L. F., Cardini C. E., Paladini A. C., J. Biol. Chem., **184**, 333 (1950).
26. Franzen V., Chem. Ber., **90**, 623 (1957).

9

КАТАЛИЗ ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ

9.1. Введение

Ионы металлов способны существенно ускорять гомогенные реакции. В конечном итоге катализ обусловлен способностью иона металла координировать субстрат или реагент (рис. 9.1) и таким образом стабилизировать переходное состояние, однако характер этой стабилизации может быть различным.

Хотя различия между видами катализа ионами металлов не имеют четко выраженных границ и во многом произвольны, обсуждение удобно разделить на две основные части:

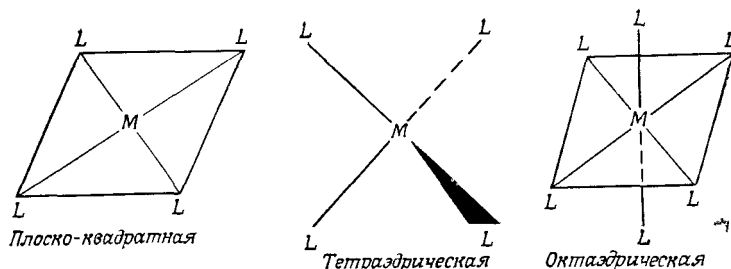


Рис. 9.1. Некоторые примеры координации металла (M) и лиганда (L). Из работы: *Bender M. L., Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971, Chapter 8*

1. Катализ ионами металлов, при котором последние выполняют функции протона, но обладают более высоким зарядом и сохраняют активность в нейтральных средах с концентрацией протонов 10^{-7} М.
2. Катализ окислительно-восстановительных реакций, когда ион металла служит переносчиком электронов.

9.2. Суперкислотный катализ

Ионы металлов катализируют многие органические реакции по механизмам, родственным механизму кислотного и электрофильного катализа. Так как ион гидроксония имеет формальный заряд $1+$, а ион металла может быть многозарядным катионом, каталитическое действие ионов металлов в определен-

ном смысле аналогично действию ионов гидроксония, и поэтому рассматриваемый вид катализа был назван «суперкислотным» [1]. Он характерен для многих нуклеофильных реакций органических соединений.

Одним из факторов, обеспечивающих высокую эффективность катализа ионом гидроксония, является высокая скорость переноса протона по сравнению с процессами разрыва и обра-

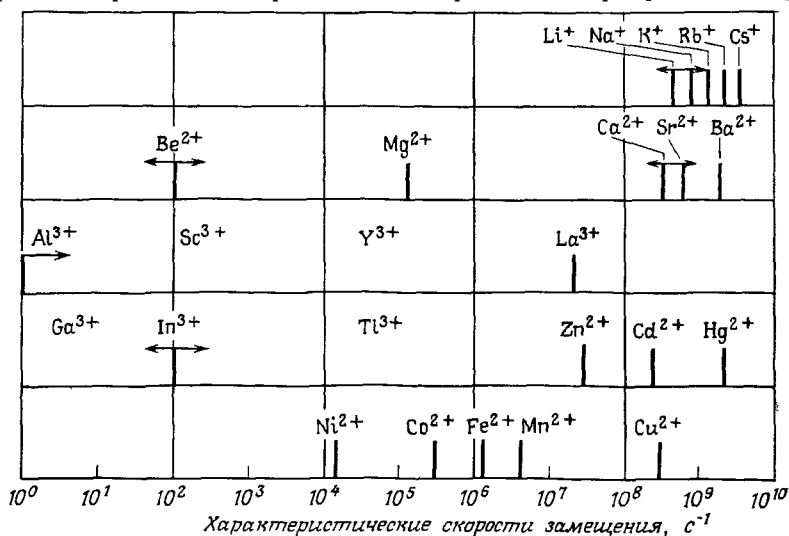


Рис. 9.2. Характеристические константы скорости замещения H_2O во внутренней координационной сфере ионов металлов (абсцисса в с^{-1}). Из работы: *Eigen M., Pure Appl Chem, 6, 105 (1963)*.

зования ковалентных связей. Поэтому интересно выяснить скорость переноса ионов металлов от одного лиганда к другому. Так как в основном обсуждение концентрируется вокруг реакций, протекающих в водном растворе, рассмотрим константы скорости замещения воды во внутренней координационной сфере ионов металлов. На рис. 9.2 приведены константы скорости замещения воды в некоторых ионах щелочных, щелочноземельных, переходных и других металлов, которые в большинстве случаев превышают 10^4 с^{-1} . Это говорит о том, что обычно замещение лигандов протекает быстрее по сравнению с процессами разрыва и образования ковалентных связей.

9.2.1. Разрыв углерод-углеродных и углерод-водородных связей

Многочargedные ионы металлов катализируют декарбоксилирование щавелевоуксусной кислоты и многих других β -кетокислот, содержащих вторую карбоксильную группу рядом или близ-

новить корреляцию между каталитическими константами скорости и константами ассоциации соответствующих ионов металлов с исходными реагентами или продуктами реакций. На рис. 9.3 приведены два таких примера для реакции каталитического декарбоксилирования в присутствии ионов металлов. Из них видно, что для свободных энергий выполняется линейная зависимость, связывающая логарифмы констант скорости и логарифмы констант ассоциации с продуктами реакции, но аналогичная зависимость для констант скорости и констант ассоциации с исходными реагентами отсутствует. Этот результат показывает, что переходное состояние реакции декарбоксилирования имеет сходство с продуктами, находящимися преимущественно в виде енолят-ионов, а не с исходными реагентами [3].

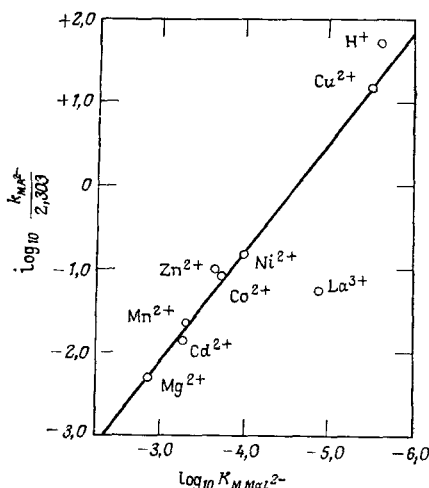
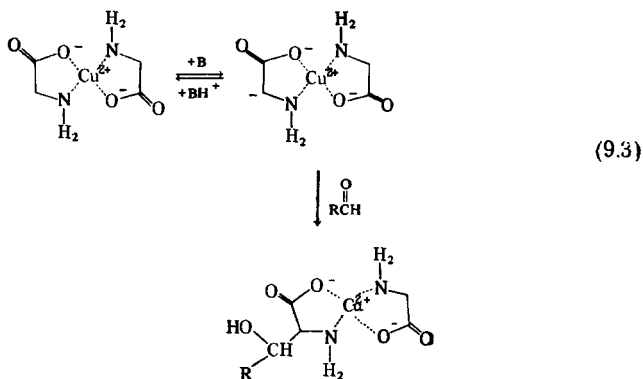


Рис. 9.3. Линейная зависимость свободных энергий при декарбоксилировании ацетондикарбоновой кислоты и под действием ионов металлов. Построена зависимость логарифма константы скорости от логарифма константы ассоциации тех же ионов с малонат-ионом. Из работы: *Prue J. E., J. Chem. Soc., 1952, 2337.*

Отрицательные ионы, такие, как, например, цитрат- и ацетат-ион, снижают каталитическую активность ионов двухвалентной меди, причем степень ингибирования для цитрат-ионов значительно выше. В ходе декарбоксилирования ацетондикарбоновой кислоты каталитически активными частицами являются нейтральный комплекс Cu^{IIA} и моноанион $\text{Cu}(\text{OAc})\text{A}^-$, тогда как дианион $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{A}^{2-}$ вообще не обладает каталитической активностью. Эти факты подтверждают предположение о том, что любой лиганд, снижающий эффективный заряд металл-субстратного комплекса, понижает каталитическую активность иона металла. Напротив, комплексообразующий агент, не приводящий к нейтрализации заряда иона меди ($2+$), повышает каталитическую активность. Например пиридин, легко образующий комплексы с ионом двухвалентной меди, но не имеющий заряда, промотирует катализируемое медью декарбоксилирование диметилщавелевоуксусной кислоты. Аналогично 2,2'-фенантролин в шестнадцать раз повышает активность ионов магния.

отношению к субстрату и, во-вторых, направляет комплексообразование таким образом, чтобы повысить активность иона металла.

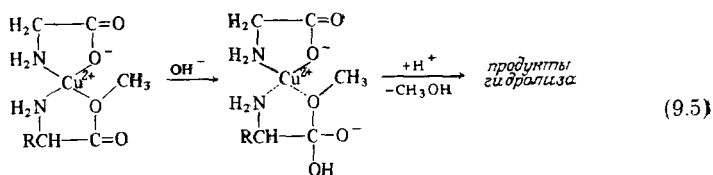
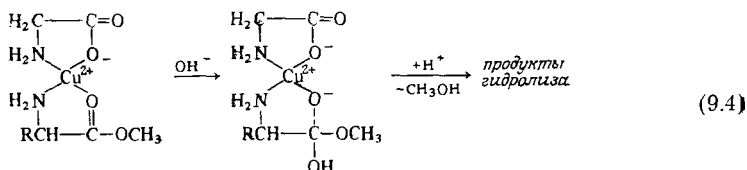
Многочargedные ионы металлов катализируют реакции альдольной конденсации. Например, в щелочном растворе глицинат двухвалентной меди взаимодействует с формальдегидом, давая аминокислотный комплекс меди с серином, или реагирует с ацетальдегидом, приводя к образованию аминокислотных комплексов с треонином и аллотреонином [4]. Активность ионов металлов в этих реакциях объясняется легкостью разрыва связи углерод—водород, дающего необходимый для конденсации енолят-ион:



9.2.2. Присоединение к двойным углерод-кислородным и углерод-азотным связям

Гидролиз многих эфиров аминокислот катализируется ионами металлов [5]. Все эти сложные эфиры содержат функциональную группу, которая может служить лигандом для иона металла. Например, двухзарядные ионы кобальта, меди, марганца, кальция и магния эффективно катализируют гидролиз сложных эфиров α -аминокислот. В глициновом буферном растворе при pH 7,3 метиловый эфир глицина и этиловый эфир фенилаланина, в частности, легко гидролизуются под действием ионов меди(II). В этих условиях гидролиз подчиняется кинетике реакции первого порядка по субстрату. Константы скорости гидролиза этилового эфира D,L-фенилаланина, катализируемого ионами гидроксония, гидроксида и меди при pH 7,3 и 25°C соответственно равны $1,46 \cdot 10^{-11}$ (H_3O^+); $5,8 \cdot 10^{-9}$ (OH^-) и $2,67 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ [Cu^{2+} (0,0775 M)] [6]. Хотя последнюю константу скорости, являющуюся составной величиной, нельзя непосредственно сравнивать с двумя первыми, высокая каталитическая

активность ионов меди очевидна. Как и все амины, эти α -аминокислоты образуют координационные соединения с ионами тяжелых металлов [7]. При изменении концентрации ионов металла происходит изменение константы скорости гидролиза, которая достигает максимального значения при отношении [ион металла]:[эфир], близком к единице. Это свидетельствует о том, что наиболее активной частицей является комплекс, в состав которого входят *один* ион металла и *одна* молекула сложного эфира. На основании приведенных данных можно заключить, что образующийся комплекс состава 1 : 1 между ионом металла и эфиром α -аминокислоты имеет хелатную структуру, причем ион металла связан с α -аминогруппой и карбонильным кислородом сложного эфира. Таким образом, механизм каталитического гидролиза можно представить либо уравнением (9.4), либо (9.5):



Как видно из представленных выше относительных скоростей гидролиза этилового эфира D,L-фенилаланина, действие ионов меди не определяется простыми электростатическими эффектами и скорее всего отражает наличие суперкислотного катализа. Однако в случае сложных эфиров гистидина, цистеина и аспарагиновой кислоты скорость катализируемого ионами меди (II) гидролиза лишь в сто раз выше скорости гидролиза нейтральных субстратов. В этих случаях ион металла может образовывать хелатный комплекс, координируясь с двумя донорными центрами, но *не затрагивая* сложноэфирную связь. Поэтому величину каталитического эффекта можно объяснить в рамках только электростатических представлений. Очевидно, что суперкислотный катализ проявляется только тогда, когда одним из двух донорных центров, с которыми комплексуется ион металла, выступает карбонильный кислород сложноэфирной связи. Следует отметить, что хотя эти реакции не представлены полностью, в ходе всех процессов происходит регенерация ионов двухвалентной меди.

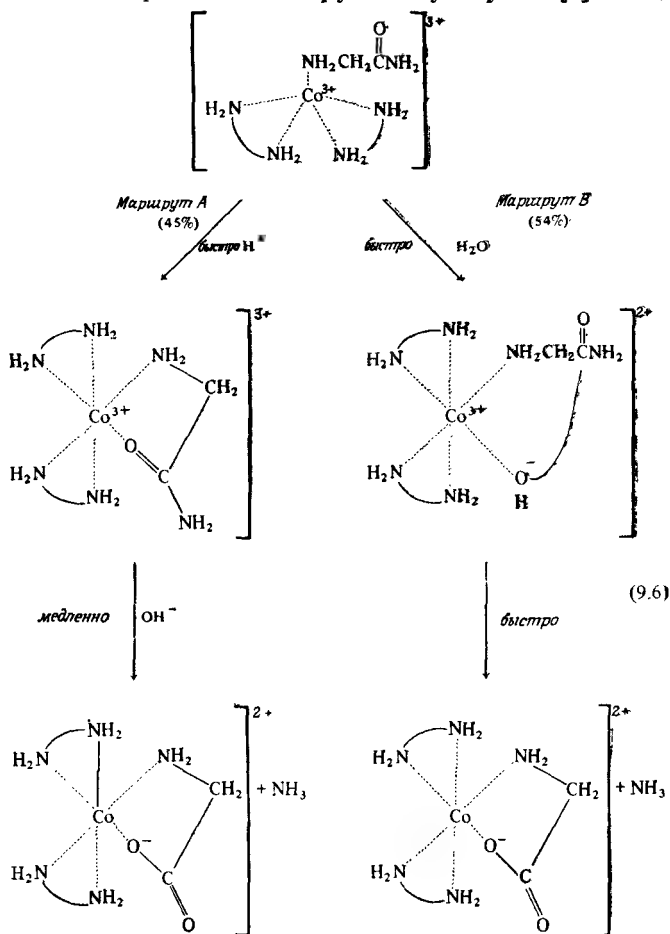
Ионы металлов, включая переходные и редкоземельные, катализируют гидролиз различных амидов. В этих соединениях помимо связывания с амидной группой ион металла может координироваться с одним или несколькими аминными или карбоксилатными лигандами. Таким образом, структурные предпосылки катализа металлами гидролиза амидов и сложных эфиров аналогичны. Однако в гидролизе амидов катализ проявляется не столь ярко, как в гидролизе сложных эфиров. Например, гидролиз глицинамида в присутствии 0,02 моль/л ионов двухвалентной меди идет только в двадцать раз быстрее самопроизвольного процесса. Этот результат на первый взгляд представляется довольно неожиданным, так как большая часть данных инфракрасной спектроскопии, касающихся комплексов ионов металлов с производными карбоновых кислот, показывает, что амиды сильнее связаны с металлами по сравнению со сложными эфирами, вероятно, из-за меньшей основности последних. Следовательно, более сильное комплексообразование иона металла в основном состоянии по сравнению с *переходным* должно неизбежно приводить к замедлению, а не ускорению реакции.

Сложные тиоэфиры особенно чувствительны к гидролизу под действием ионов тяжелых металлов типа ртути(II), свинца и серебра. Так как эти катионы способны взаимодействовать с обычными сложными эфирами, которые лишены дополнительных донорных центров, в реакциях тиоэфиров хелатирование не является необходимым условием, как это было в случае «кислородных» сложных эфиров и амидов. Можно думать, что движущей силой этой реакции служит координация атома серы с ионом тяжелого металла.

Реакции карбонильных соединений и иминов также катализируются ионами металла. Гидролиз некоторых иминов ускоряется в присутствии двухзарядных ионов, например меди и никеля. Спектрофотометрические данные свидетельствуют о том, что сначала образуется металл-субстратный комплекс, который затем легко гидролизуется. Однако ионы металла замедляют гидролиз иминов, являющихся производными салицилового альдегида, по-видимому, вследствие того, что комплекс с реагентами существенно стабильнее комплекса с переходным состоянием (комплекса с продуктами).

В некоторых процессах, однако, с металлами координируется гидроксид-ион, а не карбонильная группа. Далее следует внутрикомплексная нуклеофильная атака [маршрут В на схеме (9.6)]. Роль ионов металла здесь, таким образом, сводится к увеличению доступности гидроксид-иона к субстрату, а не к поляризации карбонильной группы [маршрут А на схеме (9.6)] [7]. Например, при гидролизе глицинамида под действием стабильного комплекса Co(III) маршрут В с участием гидроксо-комп-

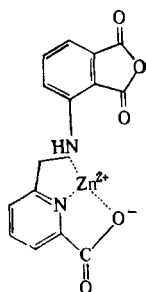
лекса лишь немногим эффективнее маршрута А, включающего координацию карбонильной группы субстрата [4]. Следует при



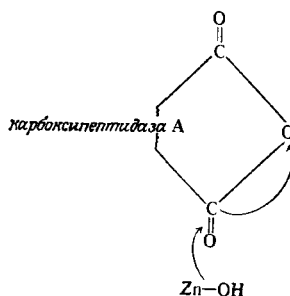
этом отметить, что в некоторых из рассмотренных выше реакций, где каталитическое действие ионов металлов приписывали поляризации карбонильных групп, может реализовываться механизм с координацией гидроксид-иона. Кинетически эти два механизма неразличимы.

Механизм, включающий координацию гидроксид-иона с ионом металла [маршрут В на схеме (9.6)], был выявлен в катализируемом ионами цинка гидролизе субстрата 9.1. Этот субстрат моделирует ангидридный интермедиат 9.2, образующийся в катализе карбоксипептидазой А. Два атома азота субстра-

та 9.1 координированы с Zn^{2+} , что приводит к 100-кратному ускорению гидролиза ангидридного фрагмента. Характер pH-зависимости скорости реакции показывает, что в присутствии Zn^{2+} ускоряется только атака гидроксид-иона, а не воды. Этот эффект не наблюдается, если Zn^{2+} функционирует как льюисова кислота, которая облегчает атаку на координированный ангидрид внешнего нуклеофила, так как сродство более реакционно-способного координированного ангидрида к более сильному нуклеофилу (гидроксид-иону) должно ослабевать, а не усиливаться [8].

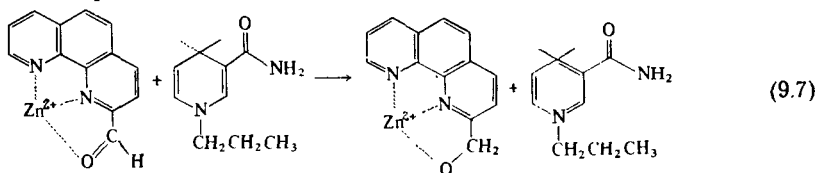


9.1



9.2

Ион цинка в ацетонитриле катализирует восстановление альдегида (1,10-фенантролин-2-карбоксальдегида) под действием аналога NADH N-пропил-1,4-дигидроникотинамида [схема (9.7)]. В этом случае альдегид или координирован, или по крайней мере максимально приближен к иону металла, а его карбонильная группа активирована вследствие поляризации. Альдегидный комплекс с ионом Zn^{2+} сначала образует интермедиат с аналогом NADH, а затем следует прямой перенос протона, протекающий, как в ферментативной реакции. Эффективность ионов цинка очевидна: реакция не идет в отсутствие катализатора. Эта модельная система может имитировать фермент алкогольдегидрогеназу, который содержит ион(ионы) цинка вне активного центра белка.



Ионы цинка, образующие комплексы с компонентами трис-буферного раствора в интервале pH 7,5—10, весьма эффектив-

но катализируют гидролиз и аминолиз (под действием триса) бензилпенициллина. В этой системе ионы Cu^{2+} и Ni^{2+} не реакционноспособны. Скорость расходования пенициллина является линейной функцией концентрации ионов цинка вплоть до их содержания 10^{-5} моль/л, тогда как зависимость скорости реакции от концентрации трис-буфера при всех значениях pH достигает предельной величины при концентрации 0,02—0,03 моль/л. При высоких концентрациях трис-буфера скорость

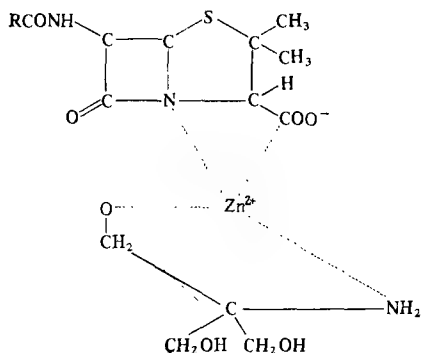


Рис. 9.4. Схематическое изображение тройного комплекса цинк—трис—пенициллин.

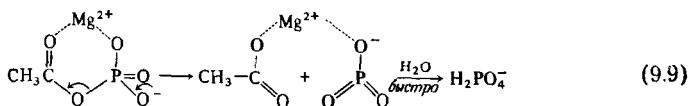
реакции перестает зависеть от его концентрации. Анализ продуктов показал, что при низких концентрациях трис-буфера в основном образуется пенициллиновая кислота, а при высоких — N-(пенициллоил)-трис. В соответствии с предложенным механизмом реакция протекает через образование тройного комплекса, роль металла в котором сводится, с одной стороны, к снижению реагентов (пенициллина и трис-буфера), а с другой — к понижению pK_a

гидроксигруппы трис-буфера, т. е. к формированию сильного нуклеофила (рис. 9.4) [9]. Предложенный механизм объясняет характер получающихся продуктов, а также отсутствие каталитической активности у ионов других металлов. Эта реакция в определенном смысле моделирует механизм действия известного цинк-зависимого фермента β -лактамазы.

Из строения промежуточного продукта (рис. 9.4) следует, что продуктом распада тройного комплекса мог бы быть трисовый эфир пенициллиновой кислоты. Известно, что такие эфиры довольно легко гидролизуются, а также подвергаются аминолизу. Можно ожидать, что при наличии тройного промежуточного комплекса возможно образование и кислоты, и амида, причем относительное содержание последнего должно возрасти при увеличении концентрации трис-буфера, но не зависеть от скорости расходования пенициллина. Результаты анализа продуктов полностью согласуются с предположением о промежуточном образовании тройного комплекса.

Отсутствие реакционной способности у ионов Cu^{2+} и Ni^{2+} вплоть до концентраций 10^{-3} моль/л и pH 8, вероятно, результат хелатирования ионов металлов трис-буфером, затрудняющего взаимодействие с пенициллином. Константы образования хе-

ца, никеля, цинка и лития. Ионы кальция катализируют гидролиз как в нейтральной, так и в щелочной среде. Постулируемый хелатный промежуточный комплекс показан на схеме (9.10). В реакциях, сопровождающихся разрывом связи фосфор—кислород [схема (9.9)], ион металла аналогично протону может облегчать образование метафосфат-иона путем стабилизации уходящей группы.



Реакции ферментативного фосфорилирования с участием аденинтрифосфата (АТФ) протекают в присутствии ионов магния. Хотя в этих реакциях ион металла может выступать как хелатирующий агент между нуклеотидом и ферментом, ряд факторов указывает на то, что функции магния могут быть связаны с рассматриваемым здесь суперкислотным катализом. Очевидно, что при неферментативном гидролизе АТФ, а также более простых полифосфатов и трифосфатов ускорение гидролиза различными ионами двухвалентных металлов — кальция, магния, марганца (II), меди (II) и кадмия — связано с суперкислотным катализом. Например, при pH 9 скорость гидролиза АТФ увеличивается в десять раз в присутствии ионов кальция и в шестьдесят раз в присутствии ионов меди при pH 5. Двухвалентные металлы также катализируют неферментативное трансфосфорилирование АТФ и γ -фенилпропилтрифосфата с неорганическим фосфатом и карбоксилат-ионами. При некатализируемом гидролизе γ -фенилпропилдифосфата монопротонированные частицы реагируют примерно в 2000 раз быстрее, чем полностью ионизованные частицы. Следовательно, в ходе процесса промежуточно образуется метафосфат-ион [12]. В соответствии с этим аналогично механизму гидролиза ацетилфосфатов механизм катализируемого ионами металлов гидролиза концевых фосфатов может быть представлен схемой (9.10). Образование метафосфат-иона вновь ускоряется хелатированным ионом металла, проявляющего суперкислотные свойства. Идентичность констант скорости катализируемых ионами металлов реакций γ -фенилпропилтрифосфата и АТФ с неорганическим фосфатом показывает, что остаток аденина не связывается с ионом металла. Методом ЯМР было показано, что ионы магния, кальция и цинка преимущественно взаимодействуют с β - и γ -фосфатами АТФ, ионы двухвалентной меди — с α - и β -фосфатами, а ион двухвалентного марганца связывается со всеми тремя. Поэтому в механизме (9.10) характер связывания иона металла с лигандом

во проявляется в увеличении кислотности связанной с ионом двухвалентной меди молекулы воды в 10^7 раз по сравнению с кислотностью свободной воды. Кислотность связанного с ионом меди органического субстрата также может существенно увеличиться по сравнению с кислотностью органической молекулы в отсутствие иона металла. Таким образом, координация может привести к значительному изменению электронной плотности в органическом субстрате и ускорению чувствительных к электронным эффектам реакций.

Для протекания многих реакций необходим так называемый «электронный канал», обеспечивающий перераспределение электронной плотности в ходе реакции. Такую роль может выполнять ион металла, если только он будет связываться с соответствующими группами органической молекулы. Другие реакции требуют нейтрализации отрицательного заряда для снижения электростатического отталкивания в ходе реакции. Ион металла легко справится также и с этой задачей. Для протекания иных процессов необходима поляризация разрываемых связей. Как и раньше, этому способствует введение ионов металла. Наконец, многие реакции ускоряются за счет стабилизации уходящих групп. Связывание металлов с такими уходящими группами, как галогенидная, фосфатная, меркаптидная, и с другими анионами приводит к увеличению скоростей реакций.

В ходе комплексобразования положительный заряд в молекулу субстрата может приносить как протон, так и ион металла, и это приводит к отмеченным выше электронным изменениям. Ион металла, однако, обладает рядом очевидных преимуществ:

1. Способен передавать органической молекуле более высокий положительный заряд по сравнению с протоном.
2. В отличие от протона сохраняет свою активность в нейтральном растворе.
3. Может координироваться с несколькими донорными атомами, а протон — только с одним.

При перечислении факторов, способствующих каталитическому действию ионов металлов, особое внимание было уделено тому, что ион металла должен соответствующим образом координироваться с молекулой субстрата. В катализируемых металлами нуклеофильных реакциях ион металла должен специфично координироваться или хелатироваться с молекулой субстрата. Эффект хелатирования проявляется, как правило, во многих процессах; это означает, что помимо реакционного центра, с которым ион металла должен взаимодействовать, субстрат должен обладать одним или двумя донорными атомами. Исследования взаимосвязи между каталитическим действием ионов металлов и константами устойчивости соответствующих комплек-

сов показали, что удовлетворительные корреляции получаются в тех случаях, когда структура данных комплексов максимально точно соответствует строению не основного, а переходного состояния. Этот результат показывает, что стабилизация переходного состояния реакции ионом металла приводит к эффективному катализу, тогда как стабилизация металлом основного состояния ведет к уменьшению скорости процесса.

Так как в координационной сфере металла может одновременно находиться большое число лигандов, вполне возможно образование не только комплекса иона металла с субстратом, но и комплекса с субстратом и нуклеофильным агентом одновременно. Ион металла может таким образом выполнять роль матрицы для обоих реагентов и ускорять реакцию за счет увеличения энтропии активации.

Содержащий гидроксид-ион комплекс металла выполняет функции переносчика гидроксид-иона в нейтральном растворе. С аналогичных позиций сам ион металла можно рассматривать как суперпротон в нейтральном растворе. Следовательно, комплекс иона металла с гидроксид-ионом (или другим нуклеофилом) можно рассматривать как бифункциональный катализатор, в котором ион металла является общей кислотой, а гидроксид-ион — общим основанием или нуклеофилом.

9.3. Катализ с переносом электрона

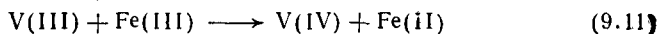
Ионы металлов в суперкислотном катализе выполняют функции электрофилов или общих кислот в зависимости от заряда катиона и его способности образовывать комплексы. Если не рассматривать эти факторы, то различий между ионами переходных и непереходных металлов не существует. Однако в катализе окислительно-восстановительных реакций активны только ионы переходных металлов, так как отличительной особенностью данных процессов является способность иона металла находиться в растворе в различных степенях окисления [14]. Способность образовывать комплексы является вторичным, но по-прежнему важным фактором.

9.3.1. Окислительно-восстановительные реакции ионов металлов

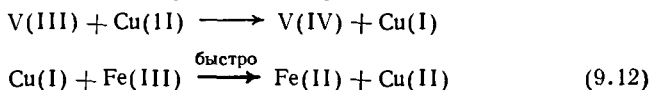
Даже если окислитель и восстановитель имеют подходящие редокс-потенциалы (или стандартные свободные энергии), реакция между ними может тем не менее протекать медленно из-за высокой свободной энергии активации. Это, в частности, справедливо и для органических восстановителей. В таких случаях ион металла переменной валентности может существенно уско-

рить реакцию, направив ее по более благоприятному маршруту.

Ионы меди и серебра, а также другие катионы, обладающие двумя или более стабильными степенями окисления, «транспортируют» электроны в редокс-реакциях по цепному механизму, в котором металл-катализатор последовательно окисляется и восстанавливается. Например, реакция (9.11) катализируется под действием Cu(II) , поскольку скорость реакции зависит как от концентрации ванадия(III), так и меди(II), но не зависит от концентрации железа(III).



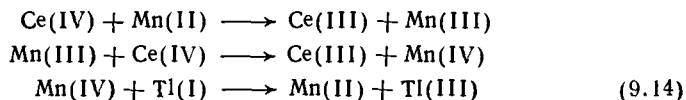
Процесс протекает по такому механизму:



Так как реакция переноса электрона

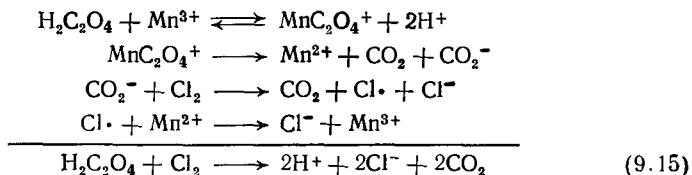


должна включать либо тройные столкновения, либо образование ионов металлов в нехарактерных степенях окисления [таллий(II) или церий(II)], в целом процесс идет медленно. Однако добавление ионов двухвалентного марганца снимает оба этих ограничения, направляя реакцию по другому, каталитическому маршруту (гл. 1).



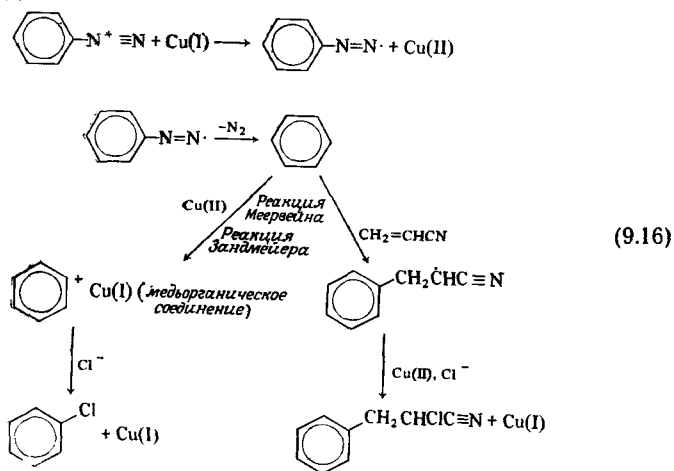
9.3.2. Простой окислительно-восстановительный катализ

Часто координация существенным образом увеличивает скорость переноса электрона. В качестве примера можно привести каталитическое действие ионов Mn(III) на реакцию между хлором и щавелевой кислотой. Ключевой стадией здесь выступает внутримолекулярное окислительно-восстановительное превращение комплекса MnC_2O_4^+ , вслед за которым идет окисление хлором:

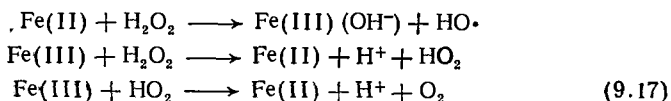


В течение довольно продолжительного времени широкой популярностью пользовалась каталитическая система медь(0) —

медь(I) — медь(II). Подходящие окислительно-восстановительные свойства этой системы обуславливают ее применение для ускорения ряда реакций, протекающих с переносом электронов. В частности, реакции Зандмейера и Мейервейна (замещение в ароматических солях диазония под действием содержащих активированную двойную связь молекул типа акрилонитрила) катализируются солями одновалентной меди. Как показано на схеме (9.16), эти реакции протекают с образованием свободных фенильных радикалов:



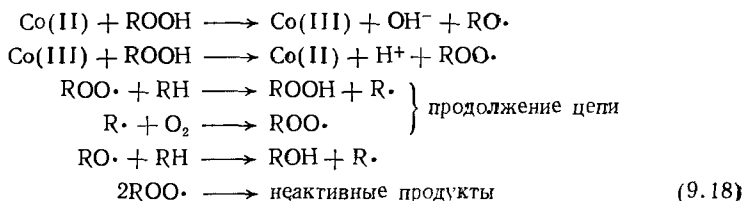
Разложение пероксида водорода ускоряется солями многих металлов. Механизм разложения, катализируемого солями железа, показан на схеме



Несколько более сложная система, в состав которой входит пероксид водорода (или молекулярный кислород), ионы двухвалентного железа, а также аскорбиновая и этилендиаминтетрауксусная кислоты, способна гидроксилировать ароматические соединения. Она в определенном смысле моделирует ферментативное гидроксилирование ароматических соединений под действием кислорода или пероксида водорода и в связи с этим многократно исследовалась.

Автоокисление органических соединений, т. е. взаимодействие окисляющихся соединений с молекулярным кислородом, катализируется ионами переходных металлов и ингибируется легко окисляемыми соединениями типа фенолов, ароматических ами-

нов и вторичных спиртов. В этих реакциях эффективны ионы металлов переменной валентности. Например, соли меди, кобальта, железа и марганца обладают высокой активностью, а соли алюминия, магния, цинка и свинца либо вообще неактивны, либо характеризуются лишь незначительной каталитической активностью. Представляющее, вероятно, наибольший практический интерес окисление углеводов обычно проводят в присутствии наftenатов, резинатов или стеаратов металлов. Ниже показан механизм реакции в случае кобальтового катализатора:

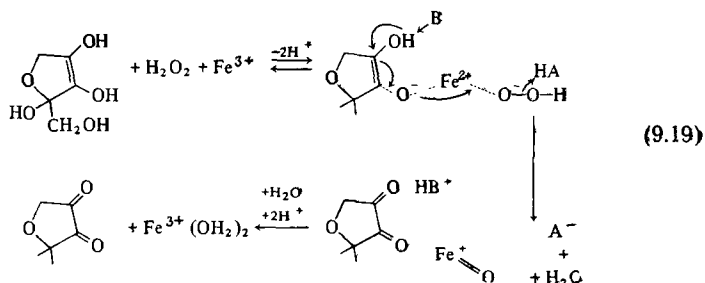


Лучшие результаты дает использование солей двухвалентных кобальта, меди, никеля и железа. Запуск реакции совпадает с окислением Co(II) до Co(III) .

Две первые стадии на схеме (9.18) приводят к регенерации катализатора. Две последующие, наиболее важные, стадии развития цепного процесса ведут к образованию начального продукта реакции — гидропероксида. Дальнейшее окисление и разложение гидропероксида дают кетон и карбоновую кислоту.

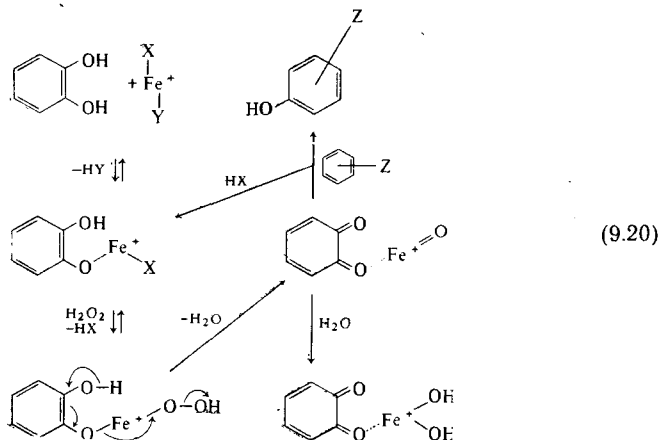
9.3.3. Ион металла как мостик между двумя субстратами

В обсуждаемых до сих пор реакциях ионы металлов претерпевали обратимое окисление и восстановление. Однако в окислительно-восстановительных реакциях они могут выполнять и другую функцию, а именно служить мостиком и переносчиком электронов между двумя субстратами [15]. Ионы трехвалентного железа катализируют окисление аскорбиновой кислоты под действием пероксида водорода (гл. 8). Закономерности данного процесса легко объяснить в рамках следующего механизма:



В соответствии с этим механизмом ион трехвалентного железа образует смешанный комплекс одновременно с ендиолом и пероксидом водорода. Смешанный комплекс затем претерпевает кислотно-основное превращение при участии молекул воды из раствора, а также участвует в реакции переноса электрона, в которой ион трехвалентного железа служит мостиковой группой между аскорбиновой кислотой и пероксидом водорода. В результате аскорбиновая кислота окисляется, а пероксид водорода восстанавливается (гл. 8).

Механизм гидроксилирования в ароматическом кольце под действием водных растворов пероксида водорода наиболее легко исследовать при использовании каталитической системы на основе трехвалентного железа и пирокатехина. В этом случае ионы двухвалентной меди обладают заметно более низкой активностью, а ионы Cr(III) , Co(III) , Zn , Mn(II) , Al или Mg(II) вообще неактивны. С другой стороны, гидроксилирование идет только в присутствии 1,2-дигидрокси- или 1,4-дигидроксиароматических соединений, а моногидрокси- или 1,3-дигидроксиароматические соединения не обладают каталитическим действием. Кинетические результаты находятся в противоречии со свободнорадикальным механизмом процесса и указывают на то, что в качестве гидроксилирующего агента выступает комплекс железа (III) с ендиолом и пероксидом водорода, аналогичный показанному на схеме (9.19). Распределение образующихся в ходе реакции изомеров фенолов и относительная реакционная способность ароматических субстратов показывают, что окислитель характеризуется низкой селективностью, а гидроксильный радикал не является гидроксилирующей частицей. В роли реального окислителя выступает координированный оксид железа, образующийся в результате отщепления молекулы воды в промежу-



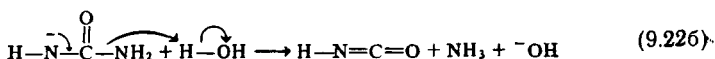
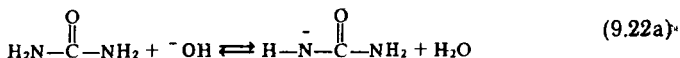
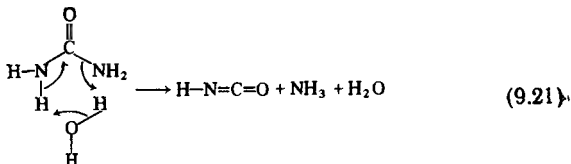
точном комплексе, в состав которого входят ион железа (III), пероксид водорода и молекула ендиола. Каталитическую природу реакции можно проследить на приведенной выше схеме (9.20). В ходе каталитического цикла расходуются только пероксид водорода и ароматический субстрат. Образуются замещенные фенолы и вода. Окисление насыщенных и ненасыщенных алифатических углеводородов под действием аскорбиновой кислоты, ионов двух- или трехвалентного железа и кислорода протекает аналогично.

9.4. Ферментативные модели с участием ионов металлов

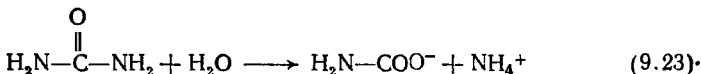
Выше уже были приведены некоторые примеры реакций, моделирующих ферментативные процессы, с участием ионов металлов (разд. 9.2.2). Сейчас, вероятно, необходимо подчеркнуть важность металлов в модельных системах некоторыми дополнительными примерами. Например, система трис(4,5-диизопропилимидазол-2-ил)фосфин — цинк(II) очень хорошо моделирует действие карбоангидразы. Исследование молекулярных моделей показало, что трис(4,5-диизопропилимидазол-2-ил)фосфин можно рассматривать как вполне удовлетворительную модель активного центра этого фермента. С таким выводом согласуются результаты физико-химических исследований, направленных на изучение взаимных превращений $\text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$ в присутствии комплекса цинка(II) с трис(4,5-диизопропилимидазол-2-ил)фосфином [16]. Структурно близкий комплекс кобальта(II) с трис(4,5-диметил-2-имидазолил)метилфосфиноксидом имеет спектральные свойства, аналогичные свойствам Co(II) -зависимой карбоангидразы, и также катализирует взаимные превращения CO_2 и HCO_3^- [17].

Моделирование действия фермента уреазы позволило установить, что связывание производных мочевины с Ni(II) через карбонильный кислород приводит к активации в обычных условиях инертной карбонильной группы мочевины, подготавливая ее к нуклеофильной атаке растворителем. Скорость неферментативного гидролиза мочевины в водных растворах не зависит от pH в интервале от 2 до 12, но при pH ниже 2 и выше 12 наблюдаются соответственно падение и увеличение скорости реакции. При значениях pH 7, 13 и 14 было показано, что эта реакция протекает как *элиминирование* с образованием в качестве единственных продуктов аммиака и циановой кислоты (9.21). Все имеющиеся данные говорят в пользу того, что механизм процесса остается неизменным во всем интервале pH [уравнение (9.21)], причем падение скорости при pH ниже 2 объясняется протони-

рованием мочевины, а зависимость скорости от $[\text{OH}^-]$ при pH выше 12 обусловлена действием специфического основного катализа реакции элиминирования [схемы (9.22a) и (9.22б)]. Справедливость сделанных выводов подкрепляют результаты многих модельных исследований

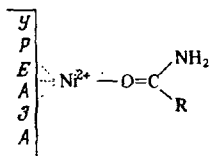


Фермент уреазы катализирует гидролиз мочевины с образованием карбамат-иона [уравнение (9.23)]. При pH 7,0 и 38°C скорость катализируемого уреазой гидролиза мочевины должна быть по крайней мере в 10^{14} раз выше скорости самопроизвольного гидролиза этой молекулы, причем скорость процесса в отсутствие фермента даже не удастся измерить. На основании



всех имеющихся данных, среди которых особую роль играет анализ структуры субстратоподобных молекул, было высказано предположение, что все субстраты уреазы (в частности, мочевины, N-гидроксимочевина, N-метилмочевина, семикарбазид, формамид и ацетамид) активируются перед нуклеофильной атакой на атом углерода за счет O-координации с двухвалентным никелем в активном центре фермента, как показано на схеме 9.3. В этом случае металлофермент выступает как суперкислота. Разработанный на основании предложенного постулата детальный механизм процесса не имеет аналогов в химии мочевины или амидов. Гидроксамовые кислоты обратимо ингибируют уреазу из всех известных источников. Исследования влияния металлов на каталитическую активность уреазы показали, что при функционировании фермента принимают участие ионы никеля. Таким образом, мы можем с уверенностью предсказать, что все гидролитические уреазы можно отнести к содержащим никель металлоферментам. Из сказанного выше следует, что рассмотренные нами катализаторы, в которых принципиальную

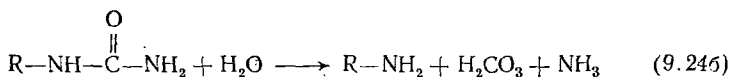
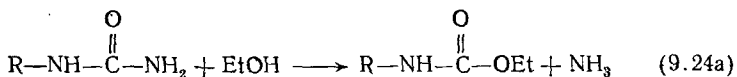
роль играют ионы двухвалентного никеля и мочевины, можно считать вполне удовлетворительными моделями ферментативных каталитических систем.



9.3



В водном этаноле в присутствии избытка хлорида никеля(II) N-(2-пиридилметил)мочевина вступает в реакции этанолиза с образованием этил-N-(2-пиридилметил)карбамата и гидролиза, приводящего к (2-пиридилметил)амину, в соответствии со схемой (9.24):



Расходование N-(2-пиридилметил)мочевины и появление продукта реакции (2-пиридилметил)амин подчиняются кинетике реакции первого порядка, и из анализа обоих процессов были получены практически идентичные константы скорости. Значения $k_{\text{набл}}$ (табл. 9.2) не зависят от начальной концентрации N-(2-пиридилметил)мочевины, но линейно возрастают с увеличением концентрации воды.

Уравнения (9.24a) и (9.24б) описывают параллельные реакции псевдопервого порядка, для которых $k_{\text{набл}} = k'_{\text{EtOH}} + k'_{\text{H}_2\text{O}} = k_{\text{набл}} [(\text{2-пиридилметил)амин}]_{\infty} / [\text{N-(2-пиридилметил)мочевина}]_0$. Значения k'_{EtOH} слабо зависят от концентрации воды (табл. 9.2), и линейная экстраполяция к нулевой $[\text{H}_2\text{O}]$ дает предельное значение $k'_{\text{EtOH, пред}} = 1,60 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ при 80,25 °C. Рассчитанная по формуле $k_{\text{EtOH}} = k'_{\text{EtOH, пред}} / [\text{EtOH}]$, где $[\text{EtOH}]$ — молярность чистого этанола (17,0 М при 25 °C), константа скорости второго порядка реакции с этанолом равна $9,4 \times 10^{-6} \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$. Значения $k'_{\text{H}_2\text{O}}$ прямо пропорциональны $[\text{H}_2\text{O}]$, и рассчитанная константа скорости второго порядка равна $1,45 \cdot 10^{-5} \text{ л/(моль} \cdot \text{с)}$ при 80,25 °C.

В этанольном растворе хлорид никеля(II) имеет три характерные для октаэдрического полиэдра максимума поглоще-

Таблица 9.2. Этаноллиз и гидролиз N-(2-пиридилметил)мочевины в присутствии 0,39 моль/л NiCl_2^a [18]

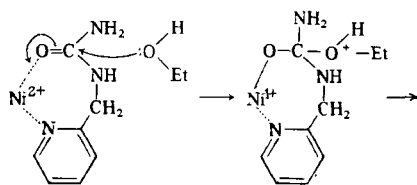
Температура, °C	$[\text{I}]_0$, М	$[\text{H}_2\text{O}]$, М	$10^5 \cdot k_{\text{набл}}^b$, с ⁻¹	$\frac{[\text{3}]_\infty^b}{[\text{I}]_0}$	$10^5 \cdot k'_{\text{EtOH}}$, с ⁻¹	$10^5 \cdot k'_{\text{H}_2\text{O}}$, с ⁻¹
80,25	0,025	0,78	17,7	0,064	16,6	1,1
80,25	0,050	0,78	17,1	0,067	15,9	1,1
80,25	0,100	0,78	17,8	0,078	16,4	1,4
80,25	0,050	1,67	20,3	0,100	18,3	2,0
80,25	0,050	3,00	23,1	0,185	18,8	4,3
80,25	0,050	5,22	27,7	0,269	20,2	7,5
70,04	0,050	0,78	5,10	0,086	4,66	0,44
60,02	0,050	0,78	1,50	0,089	1,36	0,134
50,00	0,085	0,78	0,409	0,091	0,372	0,037

^a $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ был частично дегидратирован при 82 °C в вакууме. Концентрацию NiCl_2 определяли спектрофотометрически при 395 нм в 1 М HCl . Перегнанный этанол сушили на молекулярных ситах 4А.

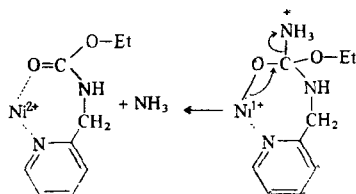
^b $\pm 4\%$ (2 стандартные ошибки); по убыли 1.

^в 1 — N-(2-пиридилметил)мочевина; 3 — (2-пиридилметил)амин.

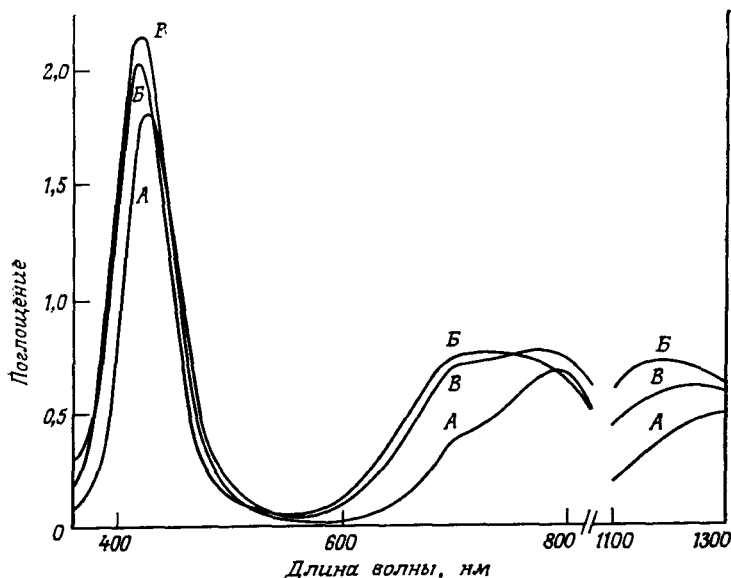
ния в видимой и ближней инфракрасной областях спектра (рис. 9.5). При добавлении эквимольных количеств N-(2-пиридилметил)мочевины или N-(2-пиридилметил)карбамата происходит небольшое, но характерное изменение спектра в соответствии с образованием октаэдрических комплексов Ni(II) с обоими лигандами. Спектральные характеристики растворов никеля(II) и его комплекса с N-(2-пиридилметил)мочевиной при 400 нм не изменяются в интервале концентраций 0,019—0,16 моль/л. Это говорит о том, что константа диссоциации комплекса в этаноле не выше 0,01 М или, иными словами, в условиях кинетического эксперимента N-(2-пиридилметил)мочевина практически полностью связана с Ni(II) .



(9.25).



В рамках теории активированного комплекса активационные параметры $\Delta H^\ddagger$ и $\Delta S^\ddagger$ для маршрута k'_{EtOH} соответственно равны $27,5 \pm 0,3$ ккал/моль и $1,45 \pm 0,06$ энтр. ед., а для маршрута $k'_{\text{H}_2\text{O}}$ энтальпия активации равна $25,2 \pm 1,5$ ккал/моль.



Фиг. 9.5. Спектры поглощения NiCl_2 в этаноле, содержащем $<0,04$ моль/л H_2O : А — NiCl_2 без добавок, Б — NiCl_2 + эквимолярное количество N-(2-пиридилметил)мочевины, В — NiCl_2 + эквимолярное количество этил-N-(2-пиридилметил)карбамата. $\lambda_{\text{макс}}$ (нм), $\epsilon_{\text{макс}}$ [моль/(л·см)]: А — 426, 10,9; 787, 4,1; 1310, 3,0; Б — 418,5, 12,2; 730, 4,6; 1190, 4,4; В — 421, 13,1; 772, 4,65; 1250, 3,7.

Близость значений $\Delta H^\ddagger$ для маршрутов k'_{EtOH} и $k'_{\text{H}_2\text{O}}$ указывает на идентичность механизмов обоих маршрутов. С этим также согласуется близость соответствующих констант скорости второго порядка ($k_{\text{EtOH}}/k_{\text{H}_2\text{O}} = 0,65$ при $80,25^\circ\text{C}$).

Самопроизвольный распад N-(2-пиридилметил)мочевины в безводном этаноле в присутствии 1 мМ 8-гидроксихинолина при $80,25^\circ\text{C}$ не удавалось зафиксировать в течение 1200 ч. Это означает, что константа скорости не превышает $2,3 \cdot 10^{-9} \text{ с}^{-1}$. Таким образом, каталитический эффект [уравнение (9.24а)] вследствие координации N-(2-пиридилметил)мочевины с Ni(II) превышает $7 \cdot 10^4$ раз. Среди других солей, промотирующих этанолиз N-(2-пиридилметил)мочевины, следует отметить NiCl_2 , CoCl_2 и MnCl_2 , причем их каталитическая эффективность уменьшается от никеля к марганцу.

Вероятный механизм промотируемого хлоридом никеля(II) этанолиза N-(2-пиридилметил)мочевины показан на схеме (9.25). Ион Ni^{2+} действует подобно ферменту как суперкислота, облегчая нуклеофильную атаку этанола на карбонильную группу мочевины с образованием тетраэдрического промежуточного продукта. Вслед за прототропным сдвигом происходит отщепление аммония с образованием комплекса $Ni(II)$ с продуктом реакции [18].

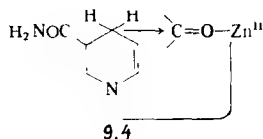
В качестве модели алкогольдегидрогеназы была изучена активность ковалентно связанного с 1,4-дигидроникотинамидом (ДНА) и 2-пиридинкарбоновой кислотой (Пи) [20]) парациклофана (ПЦФ) в восстановлении гексахлорацетона. Каталитическая активность системы ПЦФ—ДНА резко падала при добавлении в систему ионов цинка. С другой стороны, при сравнительно низких концентрациях $ZnCl_2$ в системе ПЦФ—ДНА—Пи наблюдался выраженный максимум на кривой каталитической активности. Для объяснения этих кинетических результатов было выдвинуто предположение об образовании двух комплексов цинка. Комплекс состава 1 : 1, в котором фрагменты Пи и ДНА одно-



временно координированы одним и тем же ионом цинка, обладал пониженной активностью по сравнению с не содержащей металл системой ДНА—ПЦФ—Пи. Напротив, комплекс состава 2 : 1 (ДНА—ПЦФ—Пи— Zn^{II} — Pu —ПЦФ—ДНА), в котором ДНА не координирован металлом, оказался в семь раз активнее не содержащей металл системы ДНА—ПЦФ—Пи.

Роль ионов цинка при восстановлении карбонильных соединений алкогольдегидрогеназой сводится к поляризации карбонильной группы путем координации с металлом и к последующему переносу гидрида от 1,4-дигидроникотинамидного фрагмента кофермента NADH к углеродному атому карбонильной группы. Следует отметить, что гексахлорацетон, будучи бедным электронами карбонильным соединением, может проявлять лишь минимальную тенденцию к связыванию с ионами металлов. Изучение этой каталитической системы было предпринято с целью получить ответ на единственный вопрос: ускоряют ли ионы цинка восстановление *неспецифического* субстрата — гексахлорацетона, если реакция протекает по механизму, показанному на схеме 9.4? Пример каталитического действия комплекса цинка состава 2 : 1 (ДНА—ПЦФ—Пи— Zn^{II} —Пи—ПЦФ—ДНА) является пока единственным. Основное же действие ионов цинка в этой системе сводится к образованию инертных

комплексов с ДНА—ПЦФ—Пи вида



Подавить этот неблагоприятный эффект можно в присутствии таких лигандов, сродство которых к иону цинка существенно выше, чем у остатка дигидроникотинамида. Более того, дигидроникотинамидный фрагмент и такой лиганд должны быть соответствующим образом ориентированы в пространстве, чтобы дигидроникотинамид и связанный с лигандом цинк могли соответствующим образом влиять на молекулу субстрата, а также исключить ситуацию, при которой роль цинка сводилась бы только к образованию мостика между фрагментом дигидроникотинамида и лигандом [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Westheimer F. H., Spec. Publ. Chem. Soc., **8**, 1 (1957).
2. Steinberger R., Westheimer F. H., J. Am. Chem. Soc., **73**, 429 (1951).
3. Prue J. E., J. Chem. Soc., **1952**, 2337.
4. Stiles M., Finkbeiner H. L., J. Am. Chem. Soc., **81**, 505 (1959).
5. Bender M. L., Adv. Chem. Series, No. 37, Washington, 1963, No. 70, Washington, 1968.
6. Bender M. L., Turnquest B. W., J. Am. Chem. Soc., **81**, 505 (1959).
7. Buckingham D. A., Foster D. M., Sargeson A. M., J. Am. Chem. Soc., **92**, 6151 (1970).
8. Breslow R., McClure D. E., Brown R. S., Eisenbach J., J. Am. Chem. Soc., **97**, 194 (1975).
9. Schwartz M. A., Bioorg. Chem., **11**, 14 (1982).
10. Anderson B. et al., J. Am. Chem. Soc., **99**, 2652 (1977).
11. Dudek G. O., Westheimer F. H., J. Am. Chem. Soc., **81**, 2641 (1959).
12. Miller D., Westheimer F. H., J. Am. Chem. Soc., **88**, 1514 (1966).
13. Bender M. L., Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971, p. 232.
14. Ansell M. F., Weedon B. C. L., Chem. Britain, **3**, 306 (1967).
15. Hamilton G. A., Adv. Enzymol., **32**, 55 (1969).
16. Brown R. S., Curtis N. J., Huguet J., J. Am. Chem. Soc., **103**, 6953 (1981).
17. Brown R. S., Salmon D., Cirtos N. J., Kusuma S., J. Am. Chem. Soc., **104**, 3188 (1982).
18. Blakeley R. L., Treston A., Andrews R. K., Zerner B., J. Am. Chem. Soc., **104**, 612 (1982).
19. Murakami Y., Aoyama Y., Kikuchi Jun-ichi, Bull. Chem. Soc. Jpn., **55**, 2898 (1982).

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАТАЛИЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ

Внутримолекулярные реакции обычно протекают значительно легче, чем соответствующие межмолекулярные процессы. Влияние соседних групп на реакционную способность впервые было обнаружено в реакциях нуклеофильного замещения. Теперь же хорошо известно, что во внутримолекулярных реакциях можно встретить практически все виды катализа: от общего кислотно-основного до нуклеофильного и электрофильного [1]. Установление механизма внутримолекулярного катализа обычно сводится к дифференциации между общим основным и нуклеофильным катализом, общим основным и комбинацией катализа общей кислотой и гидроксид-ионом, общим кислотным и комбинацией катализа, общим основанием и ионом гидроксония. Иными словами, те неопределенности, с которыми может встретиться исследователь при изучении межмолекулярных систем, сохраняются и в случае внутримолекулярных. В таких случаях выбор механизма катализа проводится по той же схеме, что и для межмолекулярных каталитических реакций, как это было показано в предыдущих главах.

В последние годы в установлении механизмов внутримолекулярных каталитических реакций были достигнуты значительные успехи. Исследования в этой области стимулировались известной гипотезой, согласно которой внутримолекулярные реакции моделируют реализующийся в ферментативных системах внутрикомплексный катализ. В этом смысле вклад внутримолекулярного катализа в развитие наших представлений о тонких механизмах действия ферментов трудно переоценить [2].

Внутримолекулярный катализатор всегда характеризуется высокой эффективной локальной концентрацией, и если он вдобавок соответствующим образом ориентирован в пространстве, то катализируемая реакция должна протекать достаточно быстро. Следовательно, если отношение эффективной концентрации внутримолекулярного общего катализатора к концентрации внешнего иона гидроксония или гидроксид-иона достаточно велико, то внутримолекулярный катализатор будет эффективно конкурировать с внешним катализатором.

Большинство рассматриваемых в этой главе примеров, однако, нельзя отнести к строго каталитическим реакциям, в которых происходит регенерация катализатора. Но это в данном

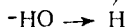
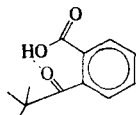
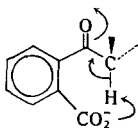
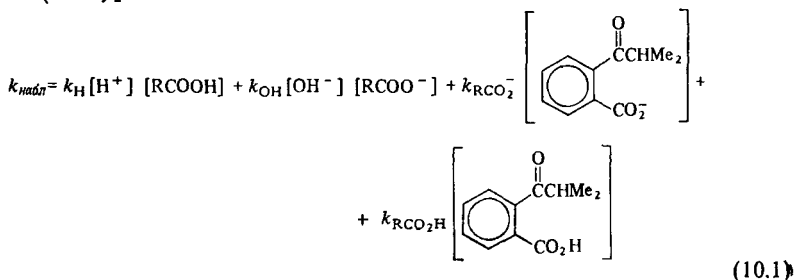
случае не играет решающей роли, так как основная цель настоящей главы — подчеркнуть важность внутримолекулярных реакций для понимания ферментативного катализа.

Во многих приведенных здесь примерах выигрыши в скорости при переводе межмолекулярных реакций во внутримолекулярный режим порой просто ошеломляют. Однако каждая из «ускоренных» реакций протекает только один раз. В этом заключается их отличие от реальных каталитических систем, в которых катализатор в принципе может срабатывать бесчисленное множество раз. С другой стороны, главная цель этой главы видится в том, чтобы показать преимущества закрепления всех компонентов конкретной реакции на общей подложке.

10.1. Внутримолекулярное ускорение реакции общей кислотой или общим основанием

10.1.1. Ускорение под действием протонированной или свободной карбоксильной группы или обеими группами одновременно

Енолизация *o*-изобутирилбензойной кислоты протекает по четырем маршрутам, которым соответствуют четыре члена в уравнении (10.1). Основной вклад в скорость реакции при pH 2,5—9 вносит третье слагаемое, которому отвечает реакция с участием карбоксилат-иона. Так как значимость этого члена по крайней мере в 50 раз выше значимости четвертого члена, которому соответствует реакция протонированной карбоксильной группы, по всей видимости, внутримолекулярное ускорение связано с общим основным катализом карбоксилат-анионом [схема (10.2)].



(10.2)

(10.3)

Показанный на схеме (10.3) механизм катализа, включающий атаку внешним гидроксид-ионом при участии протонированной карбоксильной группы, кинетически неотличим от механизма (10.2), но представляется менее вероятным на основании следующих фактов:

1. Такого рода механизмы неизвестны для межмолекулярных реакций.
2. Константа скорости такого процесса должна приближаться к контролируемой диффузией скорости переноса протона.
3. В случае реакций, протекающих во внутримолекулярном режиме, константа скорости для изопропильного производного выше, чем для соответствующего метильного производного. Для реакций, идущих в межмолекулярном режиме, характерна обратная тенденция.

Единственное приемлемое объяснение инверсии реакционной способности можно дать только в рамках механизма (10.2), согласно которому стереохимическое вымораживание вращения молекулы приводит к увеличению скорости реакции в случае изопропильного субстрата [3].

Классическим примером внутримолекулярного ускорения служит гидролиз аспирина. График рН-зависимости константы скорости этой реакции характеризуется участком, который соответствует реакции, промотируемой кислотой, участком, который соответствует реакции, промотируемой основанием, и областью в интервале нейтральных значений рН, где скорость не зависит от кислотности среды. Конечно же, последний участок соответствует так называемой водной реакции, отражающей самопроизвольную реакцию субстрата. Более пристальный анализ [3] рис. 10.1 показывает, что на «независимом» от рН участке кривой существует излом, контролируемый ионогенной группой с рК, равным 4, что может соответствовать карбоксилат-иону.

Скорость гидролиза аспирина примерно в 50 раз выше скорости гидролиза его *пара*-изомера. Это наводит на мысль о том, что карбоксильная группа в *орто*-положении должна прини-

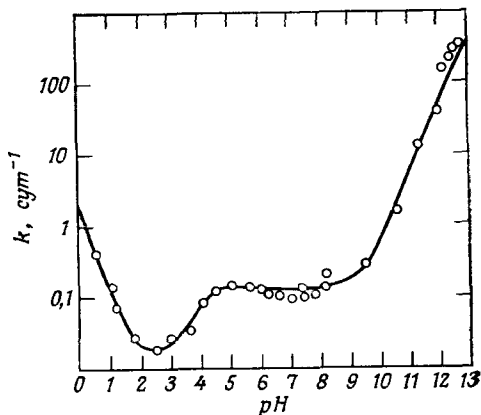
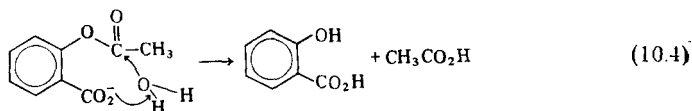
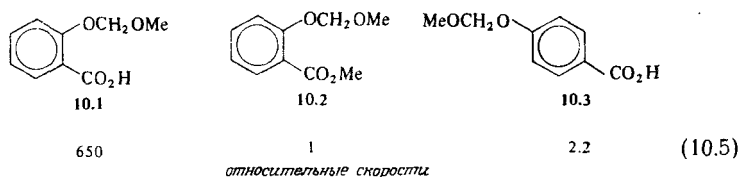


Рис. 10.1. Гидролиз аспирина при 25°C. Из работы: Edwards L. J., Trans. Faraday Soc., 46, 723 (1950).

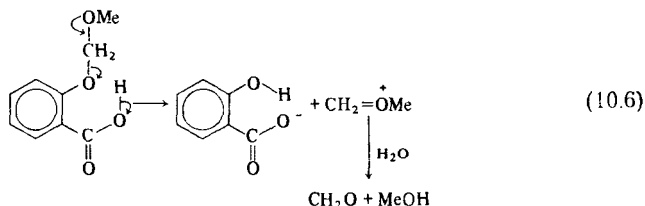
мать непосредственное участие в гидролизе [4], выполняя функции общего основания или нуклеофила. С использованием изотопа H_2^{18}O недавно было показано, что реализуется общекислотной механизм гидролиза:



Гидролиз ацеталей сопровождается общекислотным ускорением под действием внутренней карбоксильной группы [5]. В этом случае общий кислотный катализ типичен только для внутримолекулярного процесса, эти же реакции с внешним катализатором идут по механизму специфического кислотного катализа. В результате соединение **10.1**, содержащее карбоксильную группу в *орто*-положении, гидролизуетс значительно быстрее, чем **10.2** и **10.3** [5].



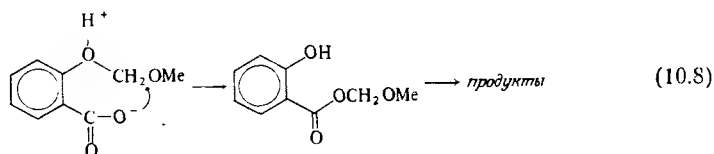
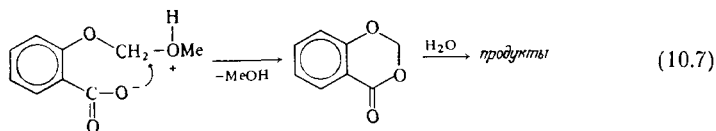
Эффект ускорения соседней карбоксильной группой в соединении **10.1** объясняется общим кислотным катализом, как показано на схеме (10.6):



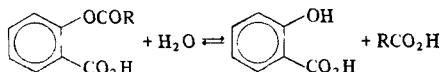
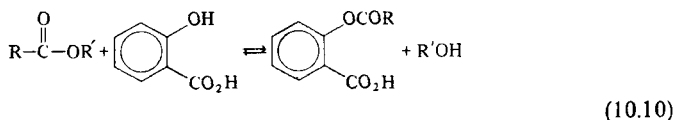
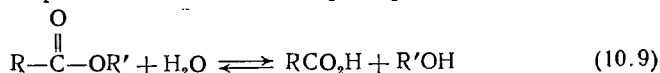
Схемы (10.7) и (10.8) показывают примеры электрофильно-нуклеофильных механизмов, где карбоксилат-ион в *орто*-положении реагирует с протонированным субстратом, давая промежуточные соединения, которые затем превращаются в продукты. Поступируемый на схеме (10.7) промежуточный продукт в условиях реакции достаточно стабилен; что же касается промежуточного продукта на схеме (10.8), то скорость его превращения в продукты выше общей скорости реакции.

На этом этапе важно выявить взаимосвязь между наблюдавшимися в предыдущих системах ускорениями и природой ката-

лиза. Хотя скорость гидролиза аспирина существенно выше скорости гидролиза фенилацетата, первая реакция не является ка-



талитической. Каждая молекула аспирина гидролизуется только однажды, и при этом не происходит регенерации катализатора. В связи с этим возникает вопрос: нужно ли изучать подобные системы? Рассмотрим гипотетический пример:



Уравнение (10.9) описывает обычный гидролиз сложного эфира, а уравнение (10.10) — катализируемый гидролиз, который зависит от наличия салициловой кислоты, причем катализатор полностью регенерируется после завершения каталитического акта. Принципиально важным является здесь то, что промежуточный сложный эфир салициловой кислоты гидролизуется очень быстро, превращаясь в кислоту. Причина такого быстрого гидролиза, конечно же, связана с внутримолекулярным характером реакции. Как раз о таких внутримолекулярных реакциях пойдет речь в этой главе. Можно считать, что в активном центре фермента остаток салициловой кислоты прикреплен к белковой подложке. Фермент способен сконцентрировать в одном месте еще большее число групп. Такой тип катализа характерен для реакций гидратации и дегидратации олефинов, а также для превращений производных карбоновых кислот.

Вероятно, впервые полифункциональный внутримолекулярный катализ был обнаружен в реакции гидролиза сукцинилас-

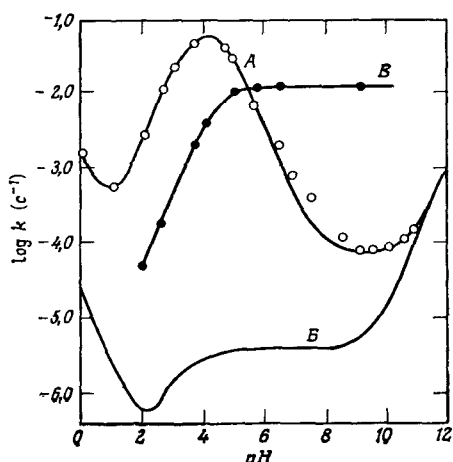
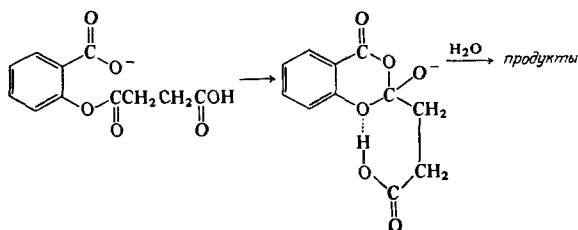
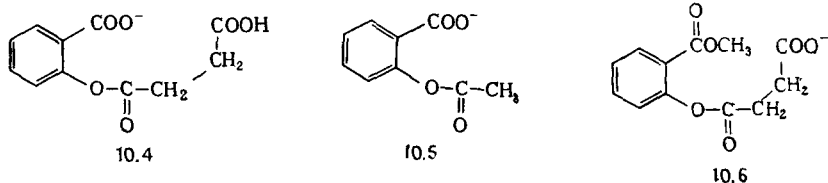
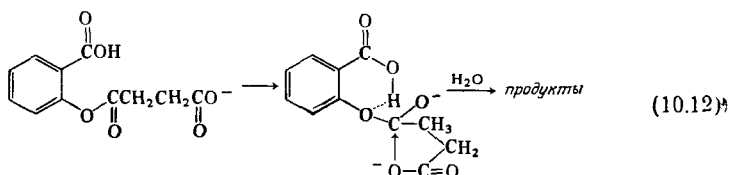


Рис. 10.2. Гидролиз аспирина и родственных соединений при 25 °С: А — 10.4, Б — 10.5, В — 10.6. Из работы: Morawetz H., Oreskes I., J. Am. Chem. Soc., 80, 2591 (1958). © 1958 by the American Chemical Society.

пирина (10.4) [6]. Если аспирин (10.5) и его монометилэфир (10.6) гидролизуются в интервале рН от 3 до 9 со скоростями, пропорциональными концентрации неизонизованного карбоксилат-иона, то скорость гидролиза соединения 10.4 пропорциональна концентрации частиц, содержащих одновременно карбоксилат-ион и протонированную карбоксильную группу, причем значения pK карбоксильных групп салициловой кислоты и остатка янтарной кислоты соответственно равны 3,6 и 4,5 (рис. 10.2). Эксперименталь-

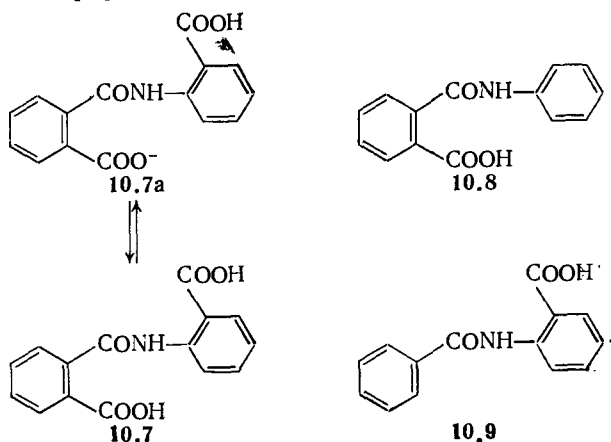
ные данные отвечают два кинетически неразличимых маршрута, каждый из которых включает атаку карбоксилат-иона при участии неионизованной карбоксильной группы. Если реакция действительно идет, как показано на схеме (10.11), то, согласно расчету, субстрат 10.4 должен гидролизироваться в 24 000 раз быстрее, чем субстрат 10.5, в котором отсутствует только вторая неионизованная карбоксильная группа. Если, однако, реакция идет по схеме (10.12), то в соответствии с расчетом субстрат 10.6 должен

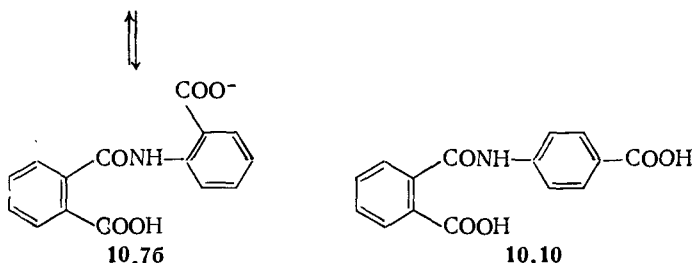




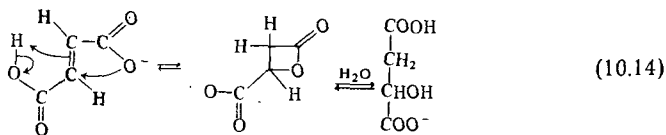
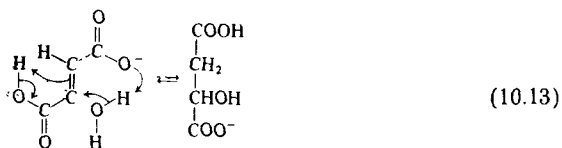
гидролизуются в 66 раз быстрее, чем субстрат **10.5**. Ввиду того что какие-либо данные, позволяющие различить эти две возможности, отсутствуют, следует принять более низкую оценку.

Графики рН-зависимостей констант скорости гидролиза производных фталаминовой кислоты (**10.7—10.10**) подчеркивают аналогичное различие в скоростях. Соединение **10.7** гидролизуется с максимальной скоростью, причем константы скорости гидролиза имеют колоколообразную зависимость от рН с максимумом, отвечающим максимальной концентрации моноионизованных частиц. рН-Зависимости для соединений **10.8** и **10.10** имеют сигмоидальный вид, характерный для незамещенной фталаминовой кислоты (разд. 10.2.1). Соединение **10.9** в данных условиях не реагирует, а скорость гидролиза **10.8** близка к скорости гидролиза фталаминовой кислоты [6, 7]. Так как реакция идет через образование ангидрида, реакционноспособными являются частицы **10.7a**, а не **10.76**. На этом основании выигрыш в скорости при реализации полифункционального катализа по сравнению с катализом одного вида можно вычислить как отношение констант скорости для частиц **10.7** и **10.8** (равно 80). Поправка на разность индуктивных эффектов снижает эту оценку до 40, которая отражает действие общего кислотного катализа соседней карбоксильной группой. Величина этого эффекта близка к обсуждавшемуся ранее для гидролиза сложных эфиров [11].





Гидратацию фумаровой кислоты до яблочной можно осуществить под действием внешнего гидроксид-иона или иона гидроксония как катализатора, но гидратация моноаниона фумаровой кислоты не требует внешнего катализатора. Ни дикислота, ни дианион фумаровой кислоты не гидратируются в отсутствие внешнего катализатора; также инертна к гидратации близкая по строению кротоновая кислота, в молекуле которой содержится только одна карбоксильная группа. Для гидратации необходимо одновременное участие протонированной карбоксильной группы и ионизованного карбоксилат-иона, как и в случае гидролиза моноаниона фумаровой кислоты. Здесь возможны два вида внутримолекулярного полифункционального катализа: либо общий кислотно-основной катализ, либо общий кислотно-нуклеофильный катализ [схемы (10.13) и (10.14) соответственно]. Выбор между этими механизмами был сделан на основании исследования обратной реакции. Использование оптически активного малата позволяет следить за скоростью обратной реакции поляриметрически и спектрофотометрически одновременно. При выборе схемы (10.13) требуется идентичность констант скорости, полученных обоими методами, но для схемы (10.14) это не обязательно, так как образующийся промежуточный продукт может реагировать по двум направлениям. Оказалось, что «поляриметрическая» константа скорости больше «спектрофотометрической», и поэтому следует принять,



что реакция идет по механизму (10.14), а не (10.13). В этом случае внутримолекулярный полифункциональный катализ реализуется в результате комбинации общего кислотного и нуклеофильного катализа [8].

В молекулах пирокатехинсалицилата и салицилсалицилата содержатся по две фенольные гидроксильные группы, каждая из которых индивидуально может действовать как внутримолекулярный катализатор. Можно было бы ожидать синхронного действия этих двух катализаторов. Однако этого не происходит. Этому факту можно дать два объяснения. Во-первых, структурно жесткие конформации этих молекул не позволяют обоим катализаторам действовать одновременно, и, во-вторых, кислотный катализ может вообще не потребоваться, так как молекулы располагают хорошими уходящими группами.

Одновременное действие двух катализаторов проявляется в ходе гидролиза метил-2,6-дигидроксibenзоата. Кинетика гидролиза этого сложного эфира характеризуется колоколообразным графиком рН-зависимости константы скорости, что определяется наличием двух ионогенных групп с pK 8,2 и 11,6 (рис. 10.3). Константа скорости на вершине колокола практически совпадает с константой скорости гидролиза метилсалицилата в полностью ионизованной форме.

10.1.2. Ускорение под действием протонированного фосфата

Моноанионы моноэфиров фосфорной кислоты гидролизуются с разрывом связи фосфор—кислород значительно быстрее, чем соответствующие дианионы или дикислоты. На рис. 10.4 показан типичный график рН-зависимости константы скорости гидролиза характерного субстрата — метилгидрофосфата. Эту зависи-

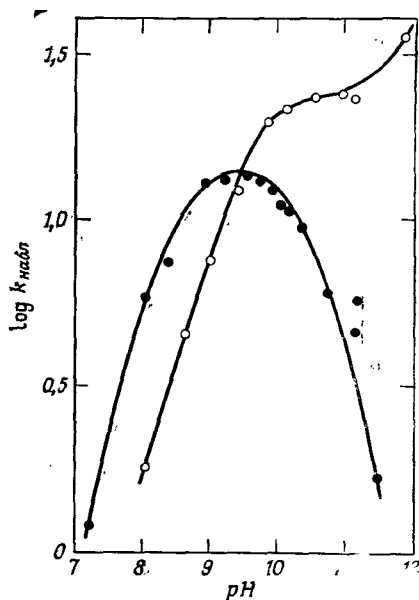


Рис. 10.3. рН-Зависимости скорости гидролиза 2,6-дигидроксibenзоата (●) и метилсалицилата (○) в 1,15%-ном водном ацетонитриле при 60 °С. Из работы: Killian F. L., Bender M. L., Tetrahedron Lett., 16, 1255 (1969).

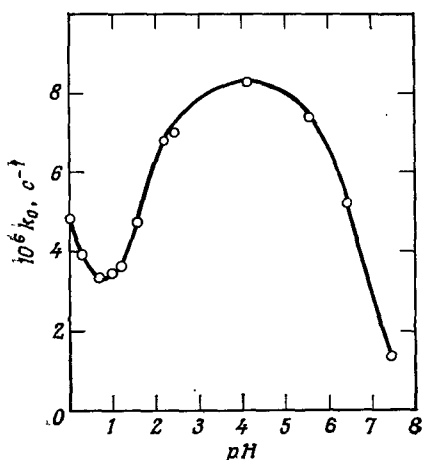
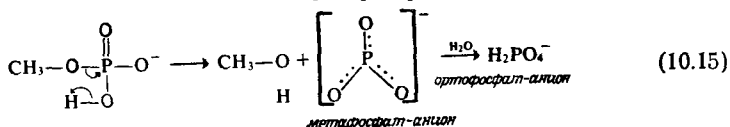


Рис. 10.4. Гидролиз метилгидрофосфата при 100°C. Из работы: *Bunton C. A., Llewellyn D. R., Oldham K. G., Vernon C. A.*, J. Chem. Soc., 1958, 3574.

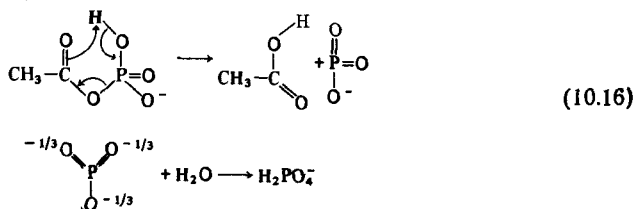
соединяет воду, превращаясь в ортофосфат.



Внутренняя гидроксильная группа также промотирует гидролиз моноаниона ацетилфосфата [схема (10.16)]. В ходе реакции промежуточно образуется *метафосфат-ион*, который обладает неискаженной тригональной симметрией, причем на каждом атоме кислорода локализуется избыточный отрицательный заряд, равный 1/3, а порядок связи фосфор—кислород составляет 1,67.

10.1.3. Ускорение спиртовой и алкоксидной группами

Гидроксильные группы входят в состав многих органических молекул и часто выступают как эффективные внутримолекулярные катализаторы.



Гидроксильная группа в *орто*-положении играет важную роль в гидролизе сложных эфиров и амидов салициловой кислоты. Довольно сложный график рН-зависимости константы скорости гидролиза *п*-нитрофенил-5-нитросалицилата (рис. 10.5) можно объяснить наличием трех маршрутов, включающих:

1. Реакцию нейтрального субстрата с водой (крайняя левая ветвь графика).
2. Реакцию анионного субстрата с водой (центральное плато и восходящая ветвь графика).
3. Реакцию анионного субстрата с гидроксид-ионом (правая, зависящая от концентрации гидроксид-ионов ветвь графика).

Из этих трех участков наибольший интерес представляет центральная часть графика. В этой области рН реакция идет по механизму общего основного катализа под действием *о*-феноксид-иона [схема (10.17)], так как добавление нуклеофилов, которые не содержат протона (например, азид-иона), практически не сказывается на скорости реакции [10].

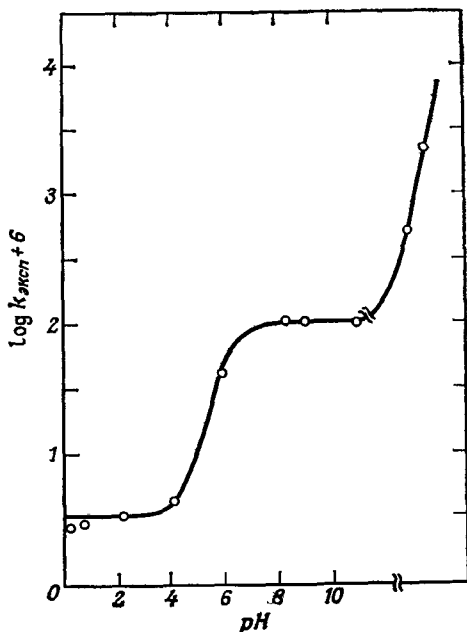
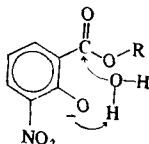


Рис. 10.5. Гидролиз *п*-нитрофенил-5-нитросалицилата в 34,4%-ном водном диоксиде при 25 °C. Из работы: Bender M. L., Keszdy F. J., Zerner B., J. Am. Chem. Soc., 85, 3017 (1963). © 1963 by the American Chemical Society.

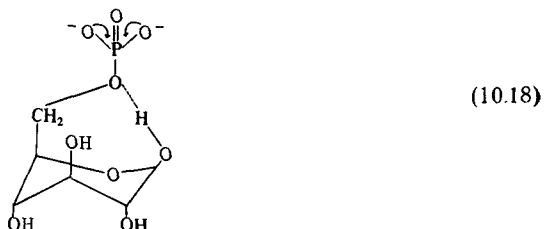


(10.17)

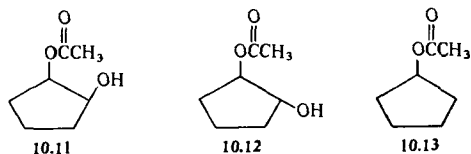
Внутримолекулярный общий кислотный катализ гидроксильной группой был обнаружен в процессах гидролиза биохимически важных фосфатов. Реакционная способность дианиона глюкозо-6-фосфата примерно в пять раз выше, чем моноаниона. Этот факт, находящийся в некотором противоречии с обсуж-

давшимися в разд. 10.1.1 данными, наводит на мысль о некоторых специфических свойствах данного субстрата. Действительно, 1-гидроксигруппа глюкозы довольно кислая: при 100 °C значение pK составляет 10,8. Поскольку β -глюкозо-6-фосфат может принимать конформацию, при которой атом водорода 1-гидроксигруппы способен взаимодействовать с фосфатной группой, вполне приемлемым представляется механизм, включающий перенос протона с 1-гидроксигруппы на шестой атом кислорода и промотирующий разрыв связи фосфор—кислород. Наличие двух отрицательных зарядов на фосфатной группе приводит к еще более сильным ускорениям [11] [схема (10.18)].

Алифатическая гидроксильная группа, расположенная возле сложноэфирной связи, может способствовать щелочному гидролизу последней. Так, например, щелочной гидролиз соединений 10.11 и 10.12, содержащих гидроксильную группу в непосредственной близости от сложноэфирной связи, проходит значительно легче, чем субстрата 10.13. Гидроксильные группы в соединениях 10.11 и 10.12, вероятно, участвуют в образовании



водородных связей с карбонильными группами субстратов в переходном состоянии (в котором осуществляется также атака гидроксид-ионом), в результате чего оно дополнительно стабилизируется.



33 19 1

Относительные скорости гидролиза

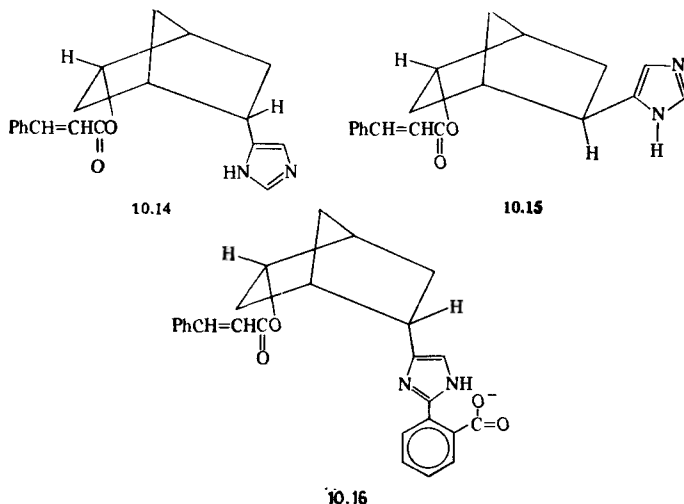
10.1.4. Ускорение имидазолильными группами

Внутримолекулярное ускорение имидазолильной группой по механизму общего основного катализа можно наблюдать на примере гидролиза *транс*-коричного эфира *эндо*-5-[4' (5')-имидазолил]бицикло[2.2.1]гепт-*эндо*-2-ил-*транс*-циннамата (10.14).

В этом структурно жестком субстрате имидазолильная и этери-фицированная гидроксигруппы имеют практически такое же взаимное расположение, как и в сериновой протеазе — α -химотрипсине (на расстоянии примерно 3 Å друг от друга). Катализ сериновыми протеазами включает стадию, катализируемую общим основанием, роль которого выполняет имидазолильная группировка остатка гистидина, поэтому соединение **10.14** можно рассматривать как модель ацилфермента. Общеосновной характер катализа подтверждается трехкратным ускорением гидролиза соединения **10.14** в D_2O .

С другой стороны, имидазолильный фрагмент не оказывает специфического влияния на скорость внутримолекулярного гидролиза соответствующего *эндо-экзо-изомера* — *экзо-5-[4' (5')-имидазолил]бицикло[2.2.1]гепт-эндо-3-ил-транс-циннамата* (**10.15**), в котором имидазолильный фрагмент расположен очень далеко от гидролизуемой сложноэфирной *транс*-циннамоильной связи.

Константа скорости внутримолекулярного катализируемого общим основанием (имидазолильной группировкой) гидролиза соединения **10.14** намного ниже константы скорости деацилирования (гидролиза) ацилфермента — *транс*-циннамоилхимотрипсина [13]. Однако при добавлении внешнего бензоат-иона (в роли третьего компонента активного центра химотрипсина выступает карбоксилат-ион) скорость гидролиза этой модельной системы только в четыре раза ниже скорости ферментативного деацилирования (в предположении, что фактор перевода межмолекулярных реакций во внутримолекулярный режим равен 10 М, см. разд. 10.3) [14].

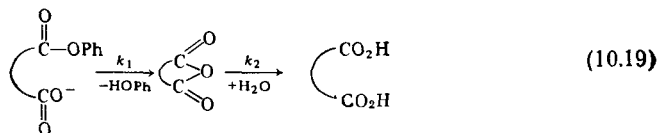


Если бензоат катализирует гидролиз внутримолекулярно, как в случае соединения **10.16**, то такая модель по эффективности не уступает ферментативному деацилированию, что наглядно демонстрирует возможности внутримолекулярного катализа [15].

10.2. Внутримолекулярное нуклеофильное или электрофильное ускорение

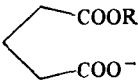
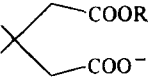
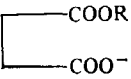
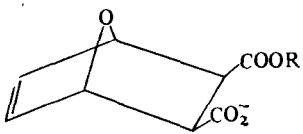
10.2.1. Ускорение карбоксилат-ионом и протонированной карбоксильной группой

Хорошим объектом при изучении внутримолекулярного нуклеофильного катализа может служить гидролиз моноарилсукцинатов и глутаратов. pH-Зависимости констант скорости этих реакций определяются ионогенной группой с pK 4,5. Такие реакции включают промежуточное образование ангидридов, которые получаются в ходе внутримолекулярной нуклеофильной атаки карбоксилат-иона на карбонильный атом углерода сложного эфира, и последующий их гидролиз [схема (10.19)]. Абсолютные константы скорости гидролиза значительно выше констант гидролиза эфиров уксусной кислоты. Например, при pH 5 моно-*n*-нитрофенилглутарат реагирует в 10^5 раз быстрее, чем *n*-нитрофенилацетат.



Механизм (10.19) показывает, что карбоксилат-ион и сложноеэфирная группировка должны быть соответствующим образом ориентированы в пространстве. Только в этом случае катализ будет эффективным. Когда взаимодействие между ними понижает вращательную степень свободы, скорость внутримолекулярной реакции увеличивается. Важность этого утверждения (и, следовательно, значение конформационных эффектов во внутримолекулярных процессах) легко проследить на примере гидролиза ряда моно-*n*-бромфениловых эфиров дикарбоновых кислот (табл. 10.1) [16]. В то время как константы скорости гидролиза промежуточных ангидридов не зависят от строения субстратов, константы скорости образования ангидридов, напротив, очень чувствительны к структурным эффектам. Например, при переходе от моноэфира глутаровой кислоты к моноэфиру янтарной кислоты (потеря одного атома углерода и одной свободно вращающейся C—C-связи) константа скорости возрастает

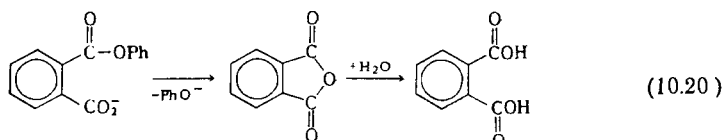
Таблица 10.1. Внутримолекулярный нуклеофильный катализ гидролиза некоторых моно-*n*-бромфениловых эфиров дикарбоновых кислот^а

Соединение	Относительная константа скорости	
	образования ангидрида	гидролиз ангидрида
	16	16
	20	0,07
	230	1,46
	10 000	11,2
	53 000	5,2

^а Из работы: *Bruce T. C., Pandit U. K.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 46, 402 (1960).^б Данные в двух колонках не подлежат прямому сравнению.

в 230 раз, а при переходе от моноэфира янтарной кислоты к бициклической системе (потеря еще одной свободно вращающейся С—С-связи) скорость реакции вновь увеличивается в 230 раз. Введение двух метильных групп или двойной связи, что также снижает свободное вращение, опять же ускоряет процесс. Двукратный выигрыш в скорости по 230 раз каждый в энергетическом выражении соответствует понижению свободной энергии приблизительно на 3 ккал/моль, что примерно соответствует выигрышу в энтропии вследствие потери двух вращательных степеней свободы. Действительно, изменение вращательной энтропии практически целиком может объяснить необычные различия в скоростях. При этом следует помнить, что к заметным ускорениям могут приводить и некоторые другие факторы. В частности, нельзя не принимать в расчет стерические напряжения, которые могут возникать в случае субстрата, занимающего последнюю строку в табл. 10.1.

В гидролизе моноэфиров фталевых кислот принимают участие соседние карбоксильная группа и карбоксилат-ион. Когда в состав сложного эфира входят плохие уходящие группы, например метокси-, этокси- или хлорэтоксигруппы, то в реакции принимает участие нейтральная карбоксильная группа. Если же эфир имеет хорошие уходящие группы типа трифторэтоксигруппы или феноксигруппы, то катализатором становится карбоксилат-анион. Между этими двумя экстремальными случаями можно найти субстраты, гидролиз которых могут одновременно катализировать и протонированная карбоксильная группа, и карбоксилат-анион. Такой смешанный тип катализа реализуется, например, в случае сложных эфиров пропаргилового спирта и N-ацетилсеринамида, когда pK_a уходящих групп лежат около 13,5. При спектрофотометрическом изучении гидролиза фенилгидрофталаата удается зафиксировать образование и распад промежуточного фталевого ангидрида. Константа скорости распада этого промежуточного продукта совпадает с константой скорости гидролиза фталевого ангидрида, что указывает на нуклеофильный механизм катализа:



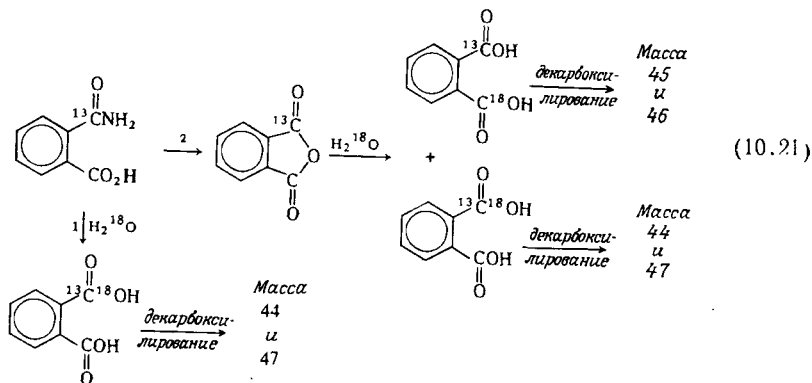
В соответствии с принципом микроскопической обратимости реакции, обратные этим гидролитическим процессам, должны идти по такому же механизму. Справедливость этого утверждения была показана на примере образования сукцинанилиновой кислоты из анилина по реакции, обратной гидролизу сукцинанилиновой кислоты. Образование сукцинанилиновой кислоты из этих реагентов протекает существенно быстрее, чем образование анилида, исходя из монокарбоновой кислоты и анилина, причем скорость первой реакции лимитирует образование янтарного ангидрида.

Соседняя карбоксильная группа оказывает заметное влияние на скорость гидролиза β -амидо- и β -цианокислот. Эти молекулы располагают гидролизуемыми амидными и нитрильными группами, расположенными по соседству с карбоксильной группой. В результате возможно внутримолекулярное взаимодействие между β -амидо- и β -цианогруппами, с одной стороны, и карбоксильной — с другой. Скорость гидролиза сукцинамидной, сукцинанилиновой и фталаминовой кислот заметно возрастает в результате внутримолекулярного содействия со стороны соседней карбоксильной группы. В ряде случаев было показано, что

скорость процесса не зависит от концентрации внешних гидроксид-ионов и определяется концентрацией частиц с ионизованной карбоксильной группой. Все эти реакции идут значительно быстрее, чем гидролиз обычных амидов и нитрилов, благодаря наличию внутренней карбоксильной группы.

Ответ на вопрос, какую функцию при этом выполняет карбоксильная группа как катализатор гидролиза, дают результаты изучения гидролиза фталаминовой кислоты. Скорость этой реакции контролируется ионогенной группой с pK 3,5. При $pH \sim 3$ скорость гидролиза фталаминовой кислоты в 10^5 раз выше скорости гидролиза бензамида и, что еще более важно, в 10^6 раз выше скорости гидролиза *о*-нитробензамида, т. е. субстрата, содержащего в *орто*-положении заместитель с близкими электронными и стерическими свойствами. Большие эффекты ускорения свидетельствуют о том, что действие карбоксильной группы нельзя объяснить только электронными эффектами. В действительности по ходу реакции образуются новые ковалентные связи с участием карбоксильной группы, что приводит, в частности, к промежуточному образованию фталевого ангидрида.

Такой вывод был сделан на основании исследования реакции методом двойных изотопных меток, в частности с использованием изотопов ^{13}C и ^{18}O . Результаты масс-спектрометрического анализа образующегося диоксида углерода соответствовали наличию двух маршрутов гидролиза. Характеристические массы диоксида углерода первого маршрута составляли 44 и 47, а второго 44, 45, 46 и 47. Такое распределение изотопов во втором маршруте полностью согласуется с наличием внутримолекулярного нуклеофильного катализа [17].



10.2.2. Ускорение алкоксильными, алкилтио- и галогенидными группами

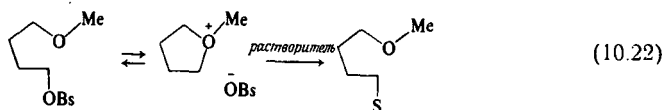
Внутримолекулярный катализ реакций замещения у насыщенного атома углерода в большинстве случаев осуществляется под действием алкоксильных, алкилтио- и галогенидных групп [18].

Таблица 10.2. Относительные скорости сольволиза ω -метоксикалkil-*n*-бромбензолсульфонатов под действием уксусной кислоты^a

Соединение	Относительная скорость
$\text{MeO}[\text{CH}_2]_3\text{OBs}$	1,00
$\text{MeO}[\text{CH}_2]_2\text{OBs}$	0,28
$\text{MeO}[\text{CH}_2]_3\text{OBs}$	0,63
$\text{MeO}[\text{CH}_2]_4\text{OBs}$	657,0
$\text{MeO}[\text{CH}_2]_5\text{OBs}$	123,0
$\text{MeO}[\text{CH}_2]_6\text{OBs}$	1,16

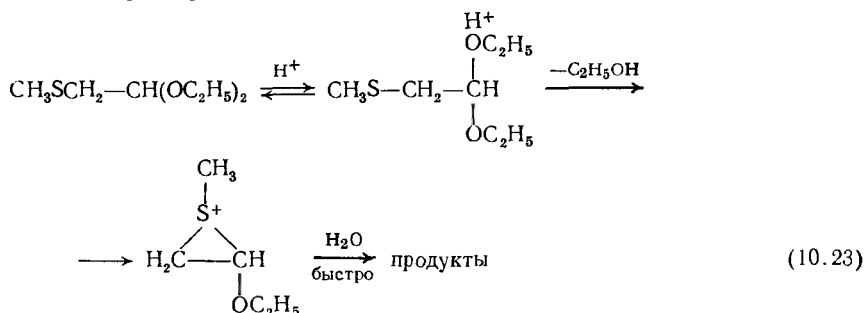
^a Из работы: Winstein S. et al., Tetrahedron, 3, 1 (1958).

В табл. 10.2 приведены относительные скорости сольволиза ряда ω -метоксикалkil-*n*-бромбензолсульфонатов. Максимальной реакционной способностью обладает субстрат с числом атомов углерода в цепи, равным четырем. При этом совершенно очевидно, что роль метоксигруппы не определяется простыми электронными факторами. Тот факт, что наиболее высокой активностью характеризуются молекулы с четырьмя и пятью метиленовыми звеньями, указывает на возможность нуклеофильного участия со стороны метоксигруппы с образованием циклических ионов оксония:

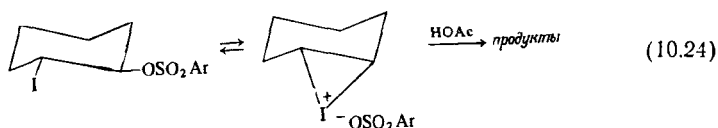


Очевидно, что метоксигруппа может принимать участие в катализе только тогда, когда число атомов в циклическом ионе оксония равно пяти или шести. Промежуточные соединения с тремя, четырьмя или семью атомами в цикле вряд ли образуются, что сказывается на относительных скоростях гидролиза. В 50%-ном водном диоксане константы скорости катализируемого ионами гидроксония гидролиза $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ и $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ соответственно равны $2 \cdot 10^{-4}$ и $2 \cdot 10^{-2}$ л/(моль·с) при 25 °С. Стократное увеличение скорости

реакции при переходе к серусодержащему субстрату может быть объяснено наличием специфических взаимодействий, ведущих, например, к образованию иона сульфония:

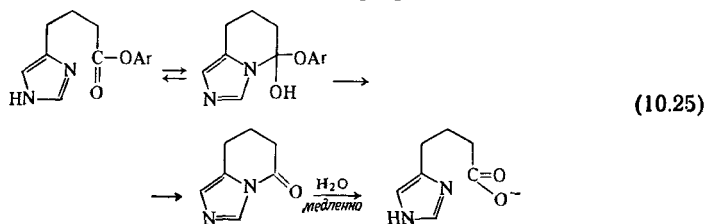


Нуклеофильное участие галогенидных групп проявляется в сольволизе *транс*-2-иодциклогексил-*n*-толуолсульфоната в уксусной кислоте, так как скорость сольволиза лишённого иода субстрата примерно в 1000 раз ниже. Ниже показан возможный механизм катализа:



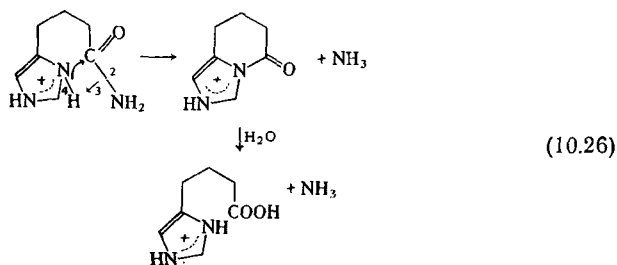
10.2.3. Ускорение третичными аминами и имидазолом

Нуклеофильные свойства третичных аминов лучше, чем карбоксилат-ионов, поэтому можно ожидать, что амины будут более эффективными нуклеофильными внутримолекулярными катализаторами по сравнению с карбоксилат-анионами. Действительно, ароматические эфиры 4-(4'-имидазолил)масляной кислоты очень быстро гидролизуются даже в нейтральных растворах, причем скорость гидролиза определяется концентрацией частиц, содержащих нейтральный имидазол. В этом случае роль имидазола, как и в межмолекулярных реакциях, сводится к нуклеофильной атаке на карбонильный атом углерода сложноэфирной связи, как показано ниже [19]:



Хотя в ходе гидролиза метилового эфира 4-(4'-имидазолил)масляной кислоты внутримолекулярный катализ имидазолом не реализуется; в случае соответствующего сложного пропилового тиоэфира каталитический эффект вновь становится заметным. В частности, скорость образования промежуточного лактама примерно в 10^6 — 10^7 раз выше скорости гидролиза сложного тиоэфира под действием гидроксид-иона в нейтральных средах. В этой реакции добавление свободного внешнего тиола приводит к замедлению скорости распада исходного субстрата, что может быть следствием промежуточного образования соответствующего лактама.

В гидролизе амида 4-(4'-имидазолил)масляной кислоты принимает участие протонированный фрагмент имидазола. Механизм этой реакции, по-видимому, включает протонирование амидной группы с одновременной атакой имидазолильной группировки на карбонильный углерод амида (четырёхцентровой нуклеофильно-электрофильный механизм), что ведет к шестичленному циклу:

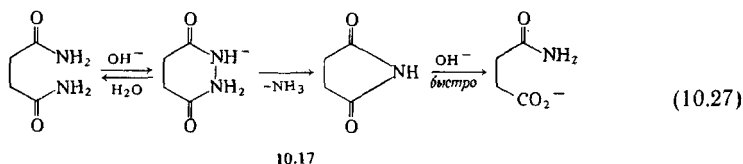


Реакция триметиламина с *n*-нитрофенилацетатом, ведущая к диссоциации нитрофенола, протекает, как и в случае имидазола, по механизму нуклеофильного катализа. Эту гипотезу подтверждает отсутствие кинетического изотопного эффекта растворителя в оксиде дейтерия. В качестве внутримолекулярного аналога этого процесса была выбрана реакция гидролиза *пара*-замещенных фенил-4-(*N,N*-диметиламино)бутиратов и валератов. Для этой реакции прямых доказательств промежуточного образования ионов ацилтриалкиламмония получено не было. Однако ряд факторов позволяет считать, что и эта реакция включает нуклеофильное содействие со стороны внутреннего амина. Среди них следует отметить: 1) идентичность наклонов на гамметовских зависимостях ($\rho = +2,2$ — $2,5$) для меж- и внутримолекулярных процессов; 2) идентичность энтропий активации для меж- и внутримолекулярных процессов; 3) более высокое значение члена $T\Delta S^\ddagger$ (порядка 4—5 ккал/моль) для внутримолекулярного процесса по сравнению с межмолекулярным. Еще одним доводом в пользу нуклеофильного механизма гидро-

лиза могут служить рассчитанные для реакции с участием гидроксид-иона и общей кислоты абсолютные константы скорости, которые приближаются к диффузионному пределу.

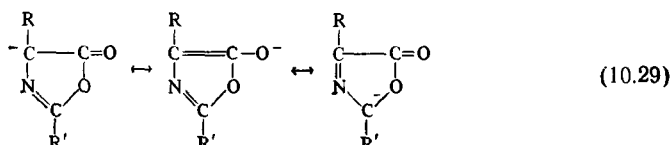
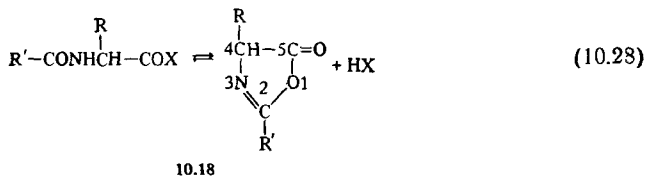
10.2.4. Ускорение амидными группами

Амидные группы способны проявлять высокую нуклеофильную внутримолекулярную каталитическую активность. Амид-анион проявляет свойства амбидентного нуклеофила, т. е. и азот, и кислород могут выступать как реакционные центры. Если нуклеофилом выступает азот, то процессы идут с промежуточным образованием соответствующих имидов [20]. Щелочной гидролиз амидов янтарной, малеиновой, фталевой и 1,2-циклогексанкарбоновой кислот идет значительно быстрее, чем гидролиз амида уксусной кислоты. В ходе гидролиза диамидов промежуточное образование имидов было обнаружено спектрофотометрически. Механизм процесса показан на схеме (10.27). Гидролиз метил-N-метилфаламата протекает аналогично через промежуточное образование имида типа 10.17. Константа скорости превращения метил-N-метилфаламата в соответствующий имид под действием гидроксид-ионов равна 12 400 л/(моль·с). Однако гидролиз имида до конечных продуктов идет в 200—300 раз медленнее, чем гидролиз соответствующего сложного эфира под действием гидроксид-ионов.

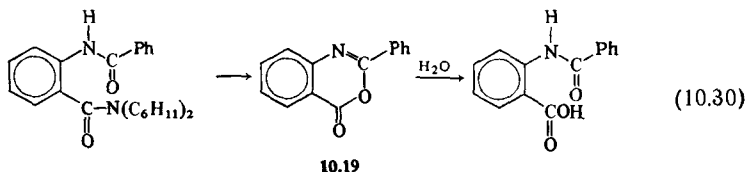


Внутримолекулярная нуклеофильная атака амидной группой играет важную роль в процессах рацемизации оптически активных аминокислот. Амидный атом кислорода (1) N-ациламино-кислот внутримолекулярно атакует карбонильный атом углерода (5) с отщеплением HX, приводя к оксазолону 10.18 [схема (10.28)]. Оксазолон 10.18 под действием основания легко теряет протон при атоме углерода C-4, превращаясь в соответствующий анион, который дополнительно стабилизирован за счет резонанса, как показано на схеме (10.29). Рацемизация аниона, таким образом, протекает весьма легко. Образование оксазолонов было доказано различными методами и является важнейшим маршрутом рацемизации аминокислот. Следует отметить, что к рацемизации также приводит и непосредственный отрыв

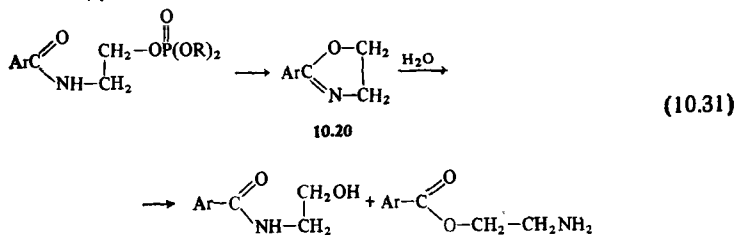
протона от α -углерода аминокислотного фрагмента под действием основания.



Показанный на схеме (10.30) гидролиз диамида идет примерно в 10^4 раз быстрее по сравнению с гидролизом N,N' -дигексильбензамида в уксусной кислоте. *o*-Бензамидная группировка, вероятно, функционирует как внутримолекулярный нуклеофильный катализатор. Подтверждением этому служит возможность при проведении реакции в сухом диоксане выделить в индивидуальном виде бензоилантранил (10.19), который затем быстро гидролизуется в уксуснокислом растворе [21]:



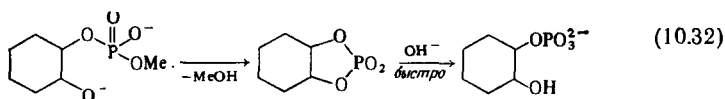
Щелочной гидролиз триэфиров фосфорной кислоты, содержащих амидную группу, сопровождается образованием Δ^2 -оксазолина (10.20) в качестве промежуточного продукта [схема (10.31)]. В водном нейтральном растворе промежуточный продукт фиксируется спектрофотометрически, и его спектр совпадает со спектром синтезированного независимо Δ^2 -оксазолина. При этом скорость разложения обоих образцов в одинаковых условиях совпадает.



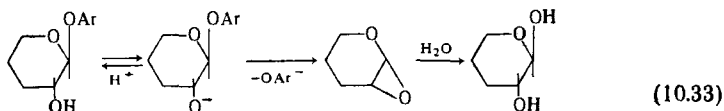
Внутримолекулярный нуклеофильный катализ амидной группой распространен очень широко и реализуется в различных вариантах. При сравнении катализируемых амидом реакций, приводящих к образованию имидов и оксазолинов с одинаковым числом атомов в цикле, выяснилось, что имиды генерируются значительно быстрее. Причина этого пока еще не ясна. Однако возможность быстрого взаимодействия внутримолекулярных амидных групп следует всегда принимать во внимание при обсуждении ферментативных реакций, в которых участвуют полиамиды.

10.2.5. Ускорение гидроксильной группой и первичными аминами

Диэфиры фосфорной кислоты, содержащие гидроксильную группу при β -углеродном атоме, гидролизуются легко по сравнению с незамещенными диэфирами фосфорной кислоты. Например, щелочной гидролиз метил-2-гидроксициклогексилфосфата идет примерно в 10 раз быстрее, чем гидролиз диметилфосфата. Кроме того, активность *цис*-формы значительно выше, чем *транс*-формы. Это наводит на мысль, что соседние гидроксильные группы выступают как нуклеофилы, и в ходе реакции образуются промежуточные циклические пятичленные фосфаты, которые затем распадаются, как показано ниже:



Активность *p*-нитрофенил- β -гликозидов в щелочном гидролизе значительно выше активности соответствующих 2-О-метильных производных. Введение гидропероксид-аниона вместо гидроксид-иона снижает скорость гидролиза гликозидов, и, следовательно, гидроксид-ион выполняет функции основания, а не нуклеофила. Следовательно, гидролиз может протекать по механизму (10.33), который подразумевает промежуточное образование эпоксида:



10.21

Щелочной гидролиз дифенил- β -аминоэтилфосфата идет быстро с образованием двух молей фенола. Щелочной же гидролиз

ферментативных процессах происходит регенерация катализатора. В этом случае регенерация осуществляется по тому же принципу, что и регенерация салициловой кислоты (разд. 10.1.1).

10.3. Сравнение межмолекулярного и внутримолекулярного катализа

Некоторые довольно разрозненные данные, касающиеся механизмов внутримолекулярного катализа, позволяют считать, что те принципы, которые обеспечивают высокую эффективность *общего кислотно-основного и нуклеофильно-электрофильного* катализа в межмолекулярных системах, справедливы и для внутримолекулярных систем. Во внутримолекулярных системах общие основания кажутся более основными, общие кислоты — более кислыми, а нуклеофилы — еще более эффективными катализаторами нуклеофильно-электрофильных процессов. При этом, однако, следует постоянно помнить, что внутримолекулярный катализ предъявляет существенно более высокие требования к стереохимическим аспектам, чем межмолекулярный катализ. Следовательно, *внутримолекулярный катализ* не всегда бывает достаточно эффективным.

Близость катализатора к реакционному центру обычно приводит к тому, что доминирующим становится маршрут с внутримолекулярным нуклеофильным катализом, а не с внешним *основоосновным*. Например, в случае катализа имидазолом можно привести только один достаточно хорошо обоснованный пример внутримолекулярного промотирования по механизму *общего основного* катализа, тогда как в межмолекулярных реакциях таких примеров множество. С другой стороны, существует много внутримолекулярных реакций, в которых протонированная карбоксильная группа действует как смешанный катализатор, состоящий из иона гидроксония и нуклеофила; в межмолекулярных системах такой тип катализа проявляется значительно реже.

Важные различия между внутри- и межмолекулярными каталитическими системами проявляются при анализе кинетических данных. Эти процессы следуют кинетике реакций первого и второго порядка соответственно и поэтому не подлежат прямому сопоставлению. Однако сравнение все же возможно путем расчета концентрации межмолекулярного катализатора, *необходимой для совпадения скоростей* внутри- и межмолекулярных реакций (в предположении, что концентрация субстратов в обоих случаях одинакова). Проводимый расчет приводит к такой концентрации внешнего катализатора, которую можно отождествить с эффективной (локальной) концентрацией *внутреннего катализатора* [7].

Например, можно сравнить енолизацию *o*-изобутирилбензоат-иона с катализируемой бензоат-ионом енолизацией ацетофенона. Такое сравнение показывает, что эффективность внутреннего карбоксилат-иона эквивалентна 50 М концентрации внешнего карбоксилат-иона, т. е. при такой концентрации катализатора константа скорости второго порядка межмолекулярной реакции равна константе скорости первого порядка внутримолекулярного процесса. Иными словами, эффективная концентрация *o*-карбоксилат-иона в *o*-изобутирилбензоате равна 50 М. В случае менее жесткой алифатической системы, содержащей левулиновую кислоту, эффективность внутримолекулярного катализа ниже, и внутренний карбоксилат-ион по эффективности эквивалентен только 1 М концентрации внешнего карбоксилат-иона.

При подобного рода сопоставлениях следует также учитывать возможность изменения механизма реакции при переводе каталитического процесса из межмолекулярного во внутримолекулярный режим и наоборот. Например, если внутримолекулярный катализ гидролиза моноарилглутаратов под действием карбоксилат-ионов осуществляется по нуклеофильному механизму, то межмолекулярный катализ гидролиза арилацетатов под действием ацетат-иона может быть и общим основным, и нуклеофильным, и смешанным.

Как уже отмечалось выше, сопоставление скоростей внутри- и межмолекулярных каталитических процессов порой дополнительно осложняется тем обстоятельством, что конформация молекулы, содержащей внутримолекулярный катализатор, может сильно влиять на каталитическую константу скорости. Например, для межмолекулярного гидролиза фенилацетата, катализируемого ацетат-ионом, подходящей внутримолекулярной моделью может служить реакция гидролиза монофенилглутарата. Однако сразу же возникает вопрос: какой из глутаратов лучше использовать — незамещенный или β,β' -диметилзамещенный, который имеет конформацию, более благоприятную для внутримолекулярного взаимодействия?

Все же, несмотря на эти трудности, мы возьмем на себя смелость сделать несколько общих сопоставлений. Сравнение эффективности межмолекулярного катализа в гидролизе *n*-нитрофенилацетата под действием ацетат-иона с внутримолекулярным гидролизом моно-*n*-нитрофенилглутарата показывает, что эффективность внутримолекулярного катализатора эквивалентна эффективности внешнего катализатора при концентрации последнего 600 моль/л. Так как известно, что вклад нуклеофильного катализа в межмолекулярной реакции составляет 50%, точность сделанной оценки также равна 50%.

В табл. 10.3 приведены расчетные данные, позволяющие со-

Таблица 10.3. Отношение каталитических констант скоростей внутри- и межмолекулярного гидролиза *m*- и *p*-замещенных фениловых эфиров^а

Заместитель	Me_2N^b , М	Имидазол ^в
H	1260	24
<i>p</i> -Cl	1080	23
<i>m</i> -NO ₂	1780	32
<i>p</i> -NO ₂	5370	9,4

^а Из работы: Bruce T. C., Benkovic S. J., J. Am. Chem. Soc., 85, 1 (1963).
© 1963 by the American Chemical Society.

^б Внутримолекулярная реакция: γ -(N,N-диметиламино)бутираты.

^в Внутримолекулярная реакция: γ -(4-имидазолил)бутираты.

поставить эффективность внутри- и межмолекулярного нуклеофильного катализа имидазолом и диметиламиногруппой. Из таблицы видно, что при гидролизе *p*-нитрофенилового эфира эффективность внутримолекулярного катализатора — диметиламиногруппы — эквивалентна эффективности соответствующего межмолекулярного катализатора при концентрации последнего 5370 моль/л. С другой стороны, в той же реакции эффективность действия внутримолекулярного имидазола соответствует только 9,4 моль/л концентрации внешнего катализатора. Такое различие может быть следствием конформационных эффектов, в частности различного характера сольватации.

Как правило, локальная концентрация внутримолекулярного катализатора равна 10 М. Это значение является усредненной величиной, полученной при сопоставлении большого числа внутри- и межмолекулярных реакций.

Причины различия скоростей внутри- и межмолекулярных реакций с позиций термодинамики были вскрыты на примере реакций, катализируемых диметиламиногруппой. Из табл. 10.4 видно, что энтальпии активации межмолекулярных и внутримолекулярных реакций примерно постоянны, но для внутримолекулярных процессов энтропийные члены примерно на 4—5 ккал/моль более благоприятны, чем для межмолекулярных. Этот результат согласуется с интуитивным представлением о том, что во внутримолекулярных процессах в отличие от процессов межмолекулярных не происходит потери поступательной степени свободы при переходе от основного к переходному состоянию. В общем случае скорость внутримолекулярной реакции может быть выше либо вследствие повышения энергии основного состояния, либо вследствие понижения энергии переходного состояния.

В ряде случаев внутримолекулярные каталитические процессы не имеют аналогов в межмолекулярных системах. Например,

Таблица 10.4. Активационные параметры реакции нуклеофильного замещения в межмолекулярном и внутримолекулярном гидролизе *м*- и *п*-замещенных эфиров фенола, катализируемом диметиламиногруппой^a

Заместитель	Межмолекулярный процесс, ккал/моль		Внутримолекулярный процесс, ккал/моль			
	$\Delta H^\ddagger$	$T\Delta S^\ddagger$	бутираты		валераты	
			$\Delta H^\ddagger$	$T\Delta S^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$T\Delta S^\ddagger$
<i>n</i> -NO ₂	12,3	-6,3	11,9	-1,9	11,5	-2,6
<i>м</i> -NO ₂	12,1	-8,0	11,5	-4,3	11,8	-4,4
<i>п</i> -Cl	12,5	-9,1	15,9	-2,2	13,8	-4,1
H	12,9	-9,4	12,5	-5,7	12,3	-6,4
<i>п</i> -CH ₃			13,7	-5,1	14,4	-5,5

^a Из работы: Bruice T. C., Benkovic S. J., J. Am. Chem. Soc., 85, 1 (1963).
© 1963 by the American Chemical Society.

общий основной катализ гидролиза сложного эфира *транс*-коричной кислоты под действием имидазола проявляется только во внутримолекулярной реакции соединения 10.14. В соответствующей межмолекулярной реакции имидазол ингибирует щелочной гидролиз сложного эфира *транс*-коричной кислоты в результате (непродуктивного) комплексообразования между субстратом и катализатором.

То обстоятельство, что внутримолекулярный катализ более эффективен, чем межмолекулярный, наводит на мысль о том, что эффекты ускорения во внутримолекулярных реакциях с участием ионов гидроксония и гидроксида должны быть большими. Рассмотрим три наиболее характерных примера внутримолекулярного общего кислотного катализа, внутримолекулярного общего основного катализа и внутримолекулярного нуклеофильного катализа. Благодаря внутримолекулярному общему кислотному катализу константа скорости гидролиза *о*-карбоксифенил-D-β-глюкозида в 10⁴ раз превышает константу скорости катализируемого ионами гидроксония гидролиза этого же гликозида при pH ≥ 3,5. Внутримолекулярный общий основной гидролиз *п*-нитрофенил-5-нитросалицилата дает 10³-кратный выигрыш в скорости по сравнению с катализируемым гидроксид-ионом гидролизом *п*-нитрофенил-2-метокси-5-нитробензоата при pH ≤ 6. При гидролизе *п*-нитрофенил-4-N,N-диметиламинобутирата внутримолекулярный нуклеофильный катализ диметиламиногруппой увеличивает константу скорости в 10⁵ раз по сравнению с константой скорости гидролиза *п*-нитрофенилацетата под действием гидроксид-ионов при pH ≤ 8. Такие высокие ускорения реакций в нейтральных средах позволяют объяснить наблюдаемые ускорения катализируемых ферментами химиче-

ских реакций (порядка 10^{10} раз) по сравнению с соответствующими процессами, катализируемыми ионами гидроксония и гидроксида при нейтральных значениях pH [9].

До сих пор мы предполагали, что при анализе скоростей внутри- и межмолекулярных реакций важнейшую роль играет эффект сближения реагентов. Это действительно так, однако при рассмотрении внутримолекулярных процессов не следует забывать и о необходимости соответствующей ориентации реагирующих групп атомов. Катализатор должен не только обладать высокой эффективной локальной концентрацией, но и иметь правильную стереохимическую ориентацию.

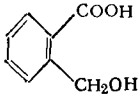
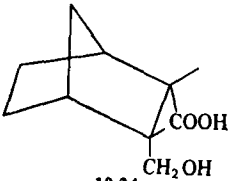
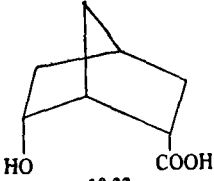
10.4. Внутримолекулярные реакции (лактонизация)

10.4.1. Орбитальное управление

Теория орбитального управления была выдвинута на основании данных, приведенных в табл. 10.5. Различия в скоростях между внутримолекулярной γ -лактонизацией и соответствующей межмолекулярной этерификацией остаются очень большими даже после введения всех возможных поправок. Эти поправки учитывают эффект перевода реакции во внутримолекулярный режим (эффект сближения), эффект торсионного напряжения, появляющийся при циклизации, и наличие ряда конформационных изомеров при образовании цикла в ходе внутримолекулярной реакции. Наибольшее различие в скоростях наблюдается в случае соединения 10.22 ($2 \cdot 10^4$ -кратное). На основании этих данных был сделан вывод о том, что для протекания этой реакции простого соответствия реагирующих атомов недостаточно, а необходима точная подгонка молекулярных орбиталей взаимодействующих центров. Для того чтобы объяснить большие различия в скоростях, приведенных в табл. 10.5, следует допустить, что изо всех возможных конформаций в реакцию может вступать только та группа атомов, орбитали которых ориентированы строго необходимым образом. Внутримолекулярные реакции представляются более «выгодными», чем реакции межмолекулярные, в частности также потому, что ориентация реагирующих атомов в первых из них (в некоторых случаях) благоприятна для реакции, а доля продуктивных конформаций реагирующих атомов достаточно велика. Поэтому легко понять причины высоких скоростей ферментативных реакций, в которых реагенты и функциональные группы катализатора ориентируются наиболее благоприятным для реакции образом.

Хотя теория орбитального управления выглядит довольно привлекательно, ее нельзя отнести к общепризнанным химиче-

Таблица 10.5. Относительные скорости катализируемой кислотой этерификации^a

Реакции	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ + CH_3COOH			 10.24	 10.22
Неисправленные относительные скорости	1	79	305	6630	1 027 000
Фактор корректировки	Сближение (55)	Торсионное напряжение (64) Конформационные изомеры (4,5)	Конформационные изомеры (3)	Торсионное напряжение (4,4) Конформационные изомеры (3)	
Исправленные относительные скорости	1	413	17	1660	18 700

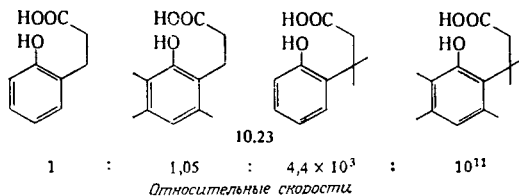
^a Из работы: Storm D. R., Koshland D. E., Jr., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 66, 445 (1970).

ским законом. Эта теория имеет несколько мишеней для критики, среди которых достаточно выделить лишь две:

1. Тепловые колебания молекулы должны приводить к изменению ориентации реагирующих атомов, что находится в противоречии с постулатом теории орбитального управления о жесткой ориентации реагирующих групп.
2. Расчеты в рамках теории молекулярных орбиталей указывают на наличие небольшого общего минимума энергии орбитального взаимодействия, а теория орбитального управления требует наличия глубокого минимума.

10.4.2. Контроль «стереозаселенности»

На схеме 10.23 показано, как метилирование влияет на скорость катализируемой кислотой лактонизации. Введение двух метильных групп вместо атомов водорода метиленовой группы приводит к $4,4 \cdot 10^3$ -кратному ускорению, тогда как тройное метилирование бензольного кольца практически не сказывается на скорости процесса. Более того, одновременное метилирование метиленовой группы и *орто*-положения бензольного кольца вызывает невероятное (10^{11} -кратное) ускорение. Этот эффект отражает подавление вращения вокруг трех С—С-связей в боковой цепи за счет стерического отталкивания двух метильных групп «метиленового» углерода и *орто*-метильной группы кольца, которое блокирует вращение. Когда сталкиваются с такого рода ускорениями, наблюдающимися вследствие увеличения заселенности наиболее благоприятных для реакции конформеров, то принято говорить о «контроле стереозаселенности» [24]. Следует, однако, отметить, что увеличение скоростей циклизации реагентов на схеме 10.23 можно частично объяснить эффектом уменьшения стерического отталкивания при образовании цикла.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ингольд К., Теоретические основы органической химии./Пер. с англ. — М.: Мир, 1973.
2. Fersht A. R., Kirby A. J., Chem. Br., 16, 136 (1980).
3. Harper E. T., Bender M. L., J. Am. Chem. Soc., 87, 5625 (1965).
4. Edwards L. J., Trans. Far. Soc., 46, 723 (1950).
5. Capon B., Smith M. C., Chem. Comm., 1965, 523.

6. *Morawetz H., Oreskes I.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2591 (1958).
7. *Bender M. L.*, Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins, Wiley-Interscience, New York, 1971, Chapter 9.
8. *Bender M. L., Connors C. A.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1980 (1962).
9. *Bruice T. C., Benckovic S. J.*, Bioorganic Mechanisms, Vol. 2, Benjamin W. A., New York, 1966.
10. *Bender M. L., Kezdy F. J., Zerner B.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3017 (1963).
11. *Bunton C. A., Chaimovich H.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 4082 (1966).
12. *Bruice T. C., Fife T. H.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1973 (1962).
13. *Komiyama M., Roesel T. R., Bender M. L., Utaka M., Takeda A.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **74**, 23 (1977).
14. *Komiyama M., Myron L., Bender M., Utaka M., Takeda A.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **74**, 2634 (1977).
15. *Mallick I. M., D'Souza V. T., Lee J., Gadwood R. C., Bender M. L.*, J. Am. Chem. Soc., **106**, 0000 (1984).
16. *Bruice T. C., Pandit U. K.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **46**, 402 (1960).
17. *Bender M. L., Chow Y.-L., Chloupek F.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5380 (1958).
18. Первой опубликована работа: *Winstein S., Grunwald E.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 828 (1948).
19. Брюс Т., Бенкович С., Механизмы биоорганических реакций./Пер. с англ. — М.: Мир, 1970.
20. *Sondheimer E., Holley R. W.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2467 (1954).
21. *Cohen T., Lipowitz J.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4866 (1961).
22. *Triggle D. J., Vickers S.*, Chem. Comm., **1966**, 544.
23. *Breslow R., Khanna P. L.*, J. Am. Chem. Soc., **98**, 1297 (1976).
24. *Milstein S., Cohen L. A.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **67**, 1143 (1970).

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ

11.1. Введение

Если число каталитических центров в катализаторе больше одного, то такой тип катализа принято называть синхронным, бифункциональным или множественным (полифункциональным). Термин полифункциональный катализ представляется нам наиболее подходящим, так как остальные термины в принципе отражают лишь некоторые специфические оттенки механизмов, а также структурные особенности реакций.

Понятие «полифункциональный катализ» объединяет все индивидуальные типы катализа, обсуждавшиеся выше. Существует довольно много синтетических полифункциональных катализаторов. Каталитические системы более высокого порядка функционируют в ферментах. В биологических катализаторах сочетаются общий кислотный и общий основной катализ, общий основной — общий основной катализ, а также нуклеофильный-электрофильный и нуклеофильно-общеосновной катализ. С другой стороны, пока неизвестны процессы, в которых бы сочетался электрофильный и общий кислотный катализ.

В этой главе мы умышленно исключим из рассмотрения такой важный фактор в катализе, как ковалентное и нековалентное *связывание*, приводящее к образованию соответствующих комплексов между субстратом и катализатором. Хотя этот фактор неотделим от полифункционального катализа, его целесообразно рассматривать отдельно (гл. 12).

Перед исследователями, изучающими каталитические реакции, довольно часто встает вопрос о том, не реализуется ли в данной системе полифункциональный катализ и какие факторы определяют механизм синхронного каталитического действия. Протекание полифункционального катализа обычно устанавливают на основании кинетических измерений. При этом в системе должны быть каталитически активные частицы двух типов. К сожалению, наличие концентраций двух катализаторов в кинетическом уравнении скорости реакции не всегда означает, что катализаторы действуют независимо друг от друга. Часто возникают кинетически неразличимые ситуации, при которых частицы двух типов образуют один активный катализатор. Даже если в катализе участвуют две различные частицы, то они могут

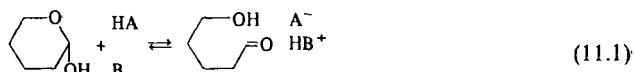
функционировать на разных стадиях катализируемого процесса. Если одну стадию реакции катализирует общее основание, а (сопряженная) общая кислота катализирует вторую стадию, то в этом случае обычно говорят о моно-, а не о полифункциональном катализе. Однако если два катализатора участвуют в двух стадиях реакции таким образом, что их совместное действие приводит к определенному синергическому эффекту, то такой процесс следует считать примером поли-, а не монофункционального катализа. Если мы сталкиваемся с последовательными каталитическими взаимодействиями, то все равно должно существовать такое *переходное состояние* реакции, в котором присутствуют *оба типа частиц одновременно*. Это требование, конечно же, никак не определяет положение переходного состояния на координате реакции.

11.2. Внутримолекулярный полифункциональный катализ

11.2.1. Общий кислотно-основной катализ

Общий кислотно-основной катализ был обнаружен, и его наличие строго доказано только в нескольких реакциях.

Скорость мутаротации тетраметилглюкозы в хлороформе, этилацетате, пиридине или крезоле пренебрежимо мала. Однако в смеси крезол — пиридин этот процесс уже идет с заметной скоростью [1]. Более того, в 55—92%-ных растворах крезола скорость реакции возрастает настолько сильно, что ее невозможно измерить (табл. 11.1). Такой эффект в рамках механизма мутаротации объясняли одновременным действием общей кислоты и общего основания. Его механизм приведен на схеме (11.1), где показана только гликозидная связь тетраметилглюкозы.



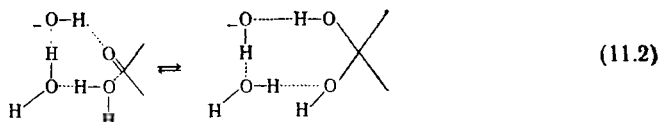
Следует отметить, что предложенный механизм был подвергнут критике на том основании, что феноксид тетра-*n*-бутиламмония, который вообще не содержит ионизирующихся протонов, весьма эффективно катализирует мутаротацию тетраметилглюкозы в бензольном растворе, а в смеси пиридин — крезол крезолат пиридиния может содержаться в значительных концентрациях. Если каталитическая активность иона пиридиния или крезолат-иона выше активности пиридина или крезола, то результаты, приведенные в табл. 11.1, можно объяснить с позиций моно-, а не полифункционального катализа [2].

Таблица 11.1. Мутаротация тетраметил-D(+)-глюкозы в смесях крезол — пиридин^a

Содержание крезола, %	$k \cdot 10^4$ (мин ⁻¹) при 25 °С	Содержание крезола, %	$k \cdot 10^4$ (мин ⁻¹) при 25 °С
100	3	52,5	1800
95	820	21	163
92—55	Очень быстро	0	3

^a Из работы: Lowry T. M., Faulkner I. J., J. Chem. Soc., 127, 1883 (1925).

Возможный механизм дегидратации формальдегида показан на схеме (11.2). Можно полагать, что он включает общесредовой и общекислотный катализ, так как одна из частиц (вода) служит



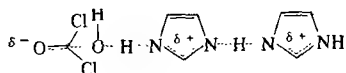
донором протонов, а вторая (вода или гидроксид-ион) — их акцептором. Альтернативная схема, включающая простой (последовательный), а не полифункциональный катализ, также адекватно объясняет ход этой реакции. Настоящий пример показывает, что обнаружить полифункциональный катализ довольно непросто и его трактовка не всегда однозначна.

Это, однако, не распространяется на кетонизацию оксалоацетат-иона, так как зависимости скорости реакции от концентраций общей кислоты и общего основания проявляются в имидазольном и триэтаноламинном буферных растворах. Поскольку катализу данными соединениями не свойственна неопределенность, типичная для катализа карбоксильными группами, в этом процессе может действительно реализоваться полифункциональный катализ, механизм которого включает одновременное действие общей кислоты и общего основания, отдающего и принимающего протоны соответственно.

11.2.2. Общий основной — общий основной катализ

Гидратация *сим*-дихлорацетона [в 95 %-ном водном диоксане (по объему)] под действием имидазола может также идти по механизму полифункционального катализа. В интервале концентраций имидазола от 0 до 0,6 моль/л реакция имеет одновременно маршруты первого и второго порядка по катализатору. При катализе другими вторичными и третичными аминами,

включая N-метилимидазол, скорость гидратации пропорциональна концентрации катализатора только в первой степени. Если реакцию катализируют общие основания, то квадратичная зависимость скорости от концентрации катализатора может означать наличие общего основного катализа в катализируемом общим основанием процессе. Возможное переходное состояние дегидратации показано ниже, хотя определенную сложность в такую интерпретацию вносит возможность ассоциации имидазола в среде с низкой диэлектрической проницаемостью.



11.2.3. Общий кислотный — общий основной катализ

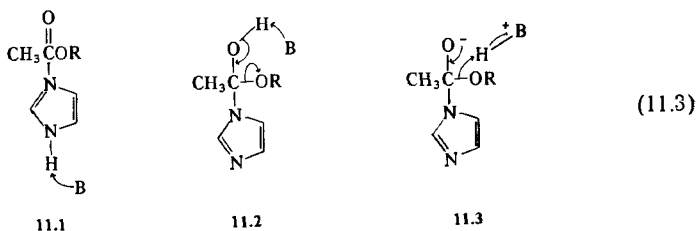
Одновременное проявление общего кислотного и общего основного катализа можно установить, измеряя зависимость скорости реакции от концентрации каждого из катализаторов. Скорость некоторых реакций, например галогенирования кетонов, гидратации дихлорацетона, а также образования кетона из аниона щавелевоуксусной кислоты, зависит от концентраций общей кислоты и общего основания. Однако реакции, скорость которых пропорциональна как концентрации карбоновой кислоты, так и карбоксилат-иона, нельзя строго отнести к процессам, где реализуется полифункциональный катализ. Эти реакции могут катализироваться димерными (основными) частицами типа HA_2 , которые в принципе могут существовать в растворе. Кинетически эти две возможности неразличимы.

11.2.4. Нуклеофильный — общий основной катализ

Если катализируемый имидазолом гидролиз *n*-нитрофенил-ацетата идет по механизму нуклеофильного катализа, то нуклеофильно катализируемый имидазолом гидролиз сложных эфиров с худшими уходящими группами, например *n*-метилфеноксидной или *n*-метоксифеноксидной, ускоряется под действием дополнительной молекулы имидазола, действующей как общее основание. Гидролиз сложных эфиров с еще более плохими уходящими группами, например фенилacetата, трифторэтилacetата и ацетоксимацетата, в дополнение к нуклеофильному катализу имидазолом ускоряется под действием гидроксид-иона, также действующего как общее основание [3].

Маршрут второго порядка по имидазолу является следствием общего основного катализа, накладывающегося на нуклео-

фильный. Об этом говорит наличие дейтериевого изотопного эффекта, который не наблюдается в маршруте первого порядка как по имидазолу, так и по *n*-нитрофенилацетату. При катализе N-метиylimидазолом маршрут второго порядка по катализатору не проявляется. Это свидетельствует о том, что в идущей в присутствии имидазола реакции одна молекула катализатора помогает второй путем отрыва протона [соединение 11.1 на схеме (11.3)]. Возможны и другие объяснения этого эффекта. Например, катализатор может облегчать диссоциацию спиртовой группы, атакуя промежуточный тетраэдрический продукт 11.2 или предоставляя протон уходящему спирту, см. структуру 11.3. Ускорение гидроксид-ионом катализируемой имидазолом реакции может также происходить в результате равновесного образования аниона имидазола, который выступает в качестве нуклеофильного агента.

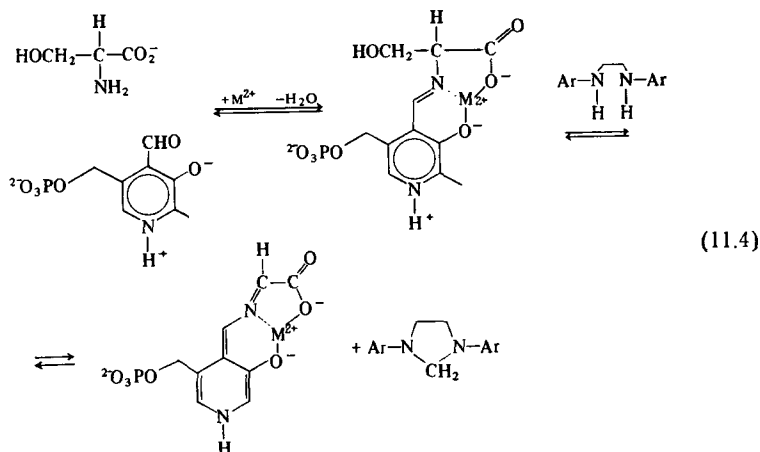


В ходе нуклеофильного катализа имидазолом образуется тетраэдрический промежуточный продукт, но в ходе общего катализа действие имидазола проявляется либо в образовании, либо в распаде тетраэдрического промежуточного продукта. Полифункциональный катализ требует присутствия нуклеофила во время действия общего основания, т. е. наличия обеих частиц в переходном состоянии.

11.2.5. Нуклеофильно-электрофильный катализ

Под действием фермента гидроксиметилазы в присутствии коферментов — тетрагидрофолиевой кислоты и пиридоксальфосфата — аминокислота серин разрушается с образованием глицина и «активированного» формальдегида. Действие этого фермента с успехом моделирует система, в состав которой входят N,N'-диарилэтилендиамин, пиридоксальфосфат и ион металла при pH 5,5 [4]. Необходимо, однако, отметить, что данная система не является истинным катализатором процесса деструкции серина, так как в ходе реакции не происходит регенерации каталитической системы. В этом процессе пиридоксальфосфат действует как электрофильный рецептор, а N,N'-диарилэтилен-

диамин — как нуклеофил. Удаление любого из этих двух реагентов из реакционной смеси приводит к остановке реакции. Ниже показан возможный механизм реакции:



Ключевой стадией на схеме (11.4) является взаимодействие диамина с имином аминокислоты. В этой реакции диамин выступает как нуклеофил, а пиридоксаль — как электрофил, причем оба катализатора одновременно облегчают расщепление связи углерод — углерод в очень мягких условиях. В ферментативных реакциях в качестве нуклеофила вместо диарилэтилендиамина эффективно действует тетрагидрофолиевая кислота, в состав которой входит этилендиаминовый фрагмент (см. гл. 8).

Нельзя, к сожалению, сказать, что поиск примеров полифункционального катализа был всегда успешным. Только в нескольких случаях совместное действие общей кислоты и общего основания оказывалось эффективнее каждого из них в отдельности. Аналогичная ситуация наблюдается и при комбинации нуклеофильного и общего основного, а также нуклеофильного и электрофильного катализа. В то же время чрезвычайно непросто определить относительное увеличение скорости процесса при введении второго катализатора, так как, с одной стороны, под рукой исследователя не всегда имеются необходимые количественные данные, а с другой — при таких расчетах выбор стандартного состояния или, иными словами, точки отсчета не всегда бывает однозначным. Поэтому теперь целесообразно перейти к рассмотрению более удобной в этом смысле области — полифункциональному катализу бифункциональными молекулами.

11.3. Полифункциональный катализ бифункциональными молекулами

Если реакцию ускоряют два вещества, например нуклеофильный и электрофильный катализаторы, то эффективный катализ может наблюдаться в том случае, когда происходит связыва-

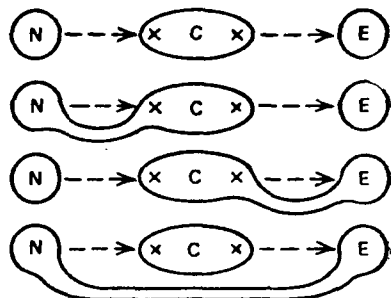


Рис. 11.1. Возможные виды нуклеофильно-электрофильного катализа. Из работы: Swain C. G., J. Am. Chem. Soc., 72, 4583 (1950). © 1950 by the American Chemical Society.

на рис. 11.1. Существенным моментом здесь выступает объединение субстрата и обоих катализаторов в один ансамбль. В случае ферментативных систем неоднократно высказывалась точка зрения, что высокая каталитическая активность ферментов во многом определяется наличием нуклеофильного и электрофильного катализаторов в составе одной молекулы фермента в строго определенной стереохимической конфигурации, обеспечивающей оптимальное взаимодействие с субстратом [5].

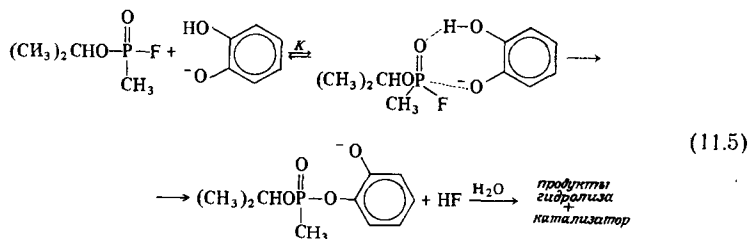
11.3.1. Бифункциональные нуклеофилы

Прежде чем обсуждать вопрос бифункционального катализа, целесообразно кратко рассмотреть реакции между двумя частицами, одна из которых бифункциональна по своей природе. Примером простейшей реакции этого типа может служить взаимодействие бифункциональных нуклеофилов с монофункциональными субстратами.

Бифункциональные нуклеофилы обеспечивают стереоселективный бифункциональный катализ, как в случае замещения дейтерия на протий (дедейтерирования). Дедейтерирование 3-пентанон-2,2,4,4- d_4 было исследовано в присутствии хлорной кислоты, гидроксида натрия и четырех аминов вида RCH_2NMe_2 . Параметр в уравнении Бренстеда β в случае аминов равен 0,56. Бифункциональными катализаторами дедейтерирования выступают монопротонированные формы как N,N-диметил-1,3-

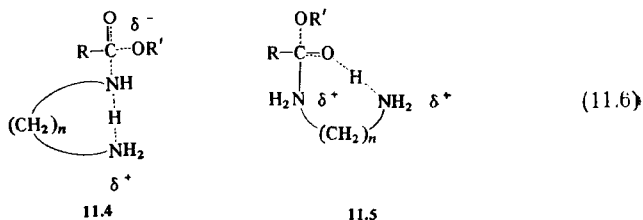
пропандиамина, так и N,N-2,2-тетраметил-1,3-пропандиамина. Первичная аминогруппа аминов переводит кетон в ион иминия, а третичная аминогруппа затем внутримолекулярно удаляет дейтерий. Монопротонированная форма хирального катализатора также является чрезвычайно эффективным бифункциональным катализатором, который к тому же действует стереоспецифично. Рго-S атомы дейтерия в кетоне замещаются в семьдесят раз быстрее, чем Рго-R атомы. В результате был выделен дейтерированный кетон, содержащий более 80% дидейтерофрагментов и обладающий оптической активностью с положительным эффектом Коттона [6, 7].

Другим бифункциональным нуклеофилом, реакции которого были также всесторонне изучены, может служить моноанион пирокатехина [8]. Эти частицы проявляют уникальную нуклеофильность в водном растворе по отношению к фосфорил-, сульфонил- и ацилгалогенидам, а также к фенолхлорацетату. Во всех этих реакциях активной частицей является моноанион пирокатехина. Этот моноанион обладает более высокой реакционной способностью не только по сравнению с дианионной и дипротонированной формами пирокатехина, но и по сравнению с моноанионами фенола, резорцина или гидрохинона. С другой стороны, в реакции с диизопропилфторфосфатом фенолы, содержащие три вицинальные гидроксильные группы, в пять раз реакционноспособнее, чем пирокатехин. В этой реакции нуклеофильность моноаниона пирокатехина совпадает с нуклеофильностью гидроксид-иона, хотя величина pK_a первого намого ниже. Пирокатехин образует комплекс с изопропилметилфторфосфонатом. Кинетическое исследование реакции изопропилметилфторфосфоната с рядом замещенных пирокатехинов показало, что на первой стадии процесса происходит комплексообразование между реагентами:

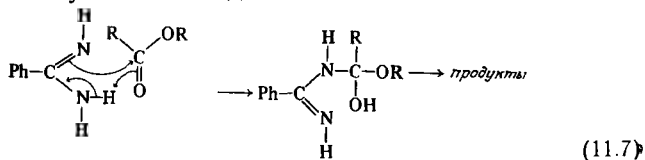


Аналогичный механизм, вероятно, справедлив для карбонильных и сульфонильных производных. В этих случаях, однако, отсутствуют какие-либо данные, указывающие на предварительное комплексообразование.

Реакция фенилацетата с алифатическими первичными аминами и с диаминами вида $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ или $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^+$ (где $n=2\div 6$) имеет первый кинетический порядок как по сложному эфиру, так и по амину. Величины констант скорости в случае диаминов выше ожидаемых на основании уравнения Бренстеда для моноаминов в десять раз, что указывает на возможное участие в процессе концевой аминогруппы или иона аммония, выступающих как общее основание или общая кислота [11.4 и 11.5 на схеме (11.6)]. Заметим, однако, что в случае диаминов возможно проявление другой бренстедовской зависимости [9].



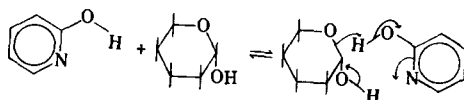
Взаимодействие *n*-бутиламина с *n*-нитрофенилацетатом в хлорбензольном растворе идет по маршруту второго порядка по амину, хотя реакция с бензамидином имеет уже первый порядок по амину [10]. Константа скорости второго порядка аминолиза бензамидином по крайней мере в 15 000 раз выше константы скорости второго порядка аминолиза *n*-бутиламином. Эти экстраординарные различия объясняются бифункциональной природой бензамидина. Как показано в уравнении (11.7), легкое протекание реакции объясняется тем, что в переходном состоянии (в определенном смысле эквивалентном тетраэдрическому промежуточному продукту) не происходит образования заряда. Нуклеофильная атака *n*-бутиламинным мономером приводит к развитию заряда, которое тормозится аполярными растворителями. К тому же оба каталитических центра содержатся в одной молекуле бензамидина.



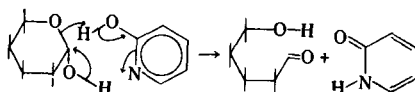
11.3.2. Бифункциональный катализ

Классический пример бифункционального катализа — это реакция мутаротации α -D-тетраметилглюкозы под действием 2-пиридона (2-гидроксипиридина) в бензольном растворе [11].

При низкой концентрации катализатора процесс подчиняется кинетике реакции второго порядка; в то же время этот процесс в присутствии смеси фенола и пиридина следует кинетике реакции третьего порядка. Например, при 0,05 М концентрации 2-гидроксипиридина скорость мутаротации в бензоле примерно в 50 раз выше скорости реакции в присутствии смеси фенола и пиридина. Такое рассмотрение не учитывает различия в кинетических порядках обоих процессов, и первоначально этот результат был интерпретирован как простое замещение фенола и пиридина на 2-гидроксипиридин, в котором азотный и гидроксильный центры входят в состав одной молекулы. Позднее, однако, было найдено, что тетраметилгликоза и 2-гидроксипиридин в бензоле образуют комплекс, связывание в котором осуществляется за счет водородных связей. Необычайно высокое удельное вращение растворов тетраметил-D(+)-глюкозы, содержащих 2-гидроксипиридин, свидетельствует об образовании комплекса. Пиранозоподобный полуацеталь 2-тетрагидропираноль частично ингибирует катализируемую 2-гидроксипиридином мутаротацию, хотя ни фенол, ни пиридин такого действия не оказывают. Ингибирование может быть следствием конкурентного комплексообразования с катализатором. На основании этих данных механизм процесса, катализируемого 2-гидроксипиридином, а также близкими по структуре бифункциональными соединениями, можно представить в виде

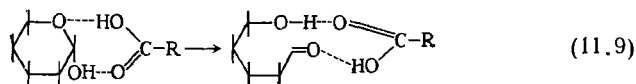


(11.8)

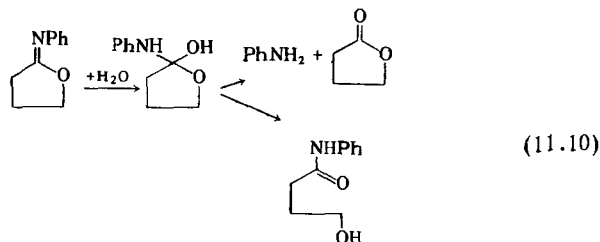


Этот механизм чрезвычайно похож на механизм реакции бензамидина с *n*-нитрофенилацетатом в хлорбензольном растворе [схема (11.7)]. Можно думать, что любая система с двумя электроотрицательными атомами в 1,3-положении по отношению друг к другу с внутренним углом между ними менее 180° (а не более 180°, как в имидазоле), обладающая одной двойной связью, будет соответствовать требованиям, предъявляемым к бифункциональному катализатору реакций карбонильных соединений. Действительно, бензойная кислота, пикриновая кислота и 2-аминопиридин обладают необычайно высокой каталитической активностью.

Мутаротация α -D-тетраметилглюкозы в растворе нитрометана подчиняется тем же закономерностям, что и в бензольном растворе. Каталитическая активность карбоновых кислот превосходит активность фенолов близкой кислотности примерно в 400 раз [12]. При этом карбоновые кислоты проявляют свойства бифункциональных катализаторов:

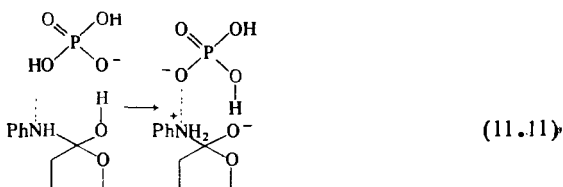


Бифункциональный катализ кислотно-основного типа существует в апротонных средах (примеры для протонных сред даны в разд. 10.1.1), однако о его протекании в гидроксилсодержащих растворителях с уверенностью говорить нельзя. Возможно, бифункциональный катализ проявляется при гидролизе иминолактона — N-фенилиминотетрагидрофурана [13]. Эта реакция сопровождается образованием анилина и бутиролактона или α -гидроксибутиранилида в зависимости от характера распада промежуточного тетраэдрического продукта. Фосфатный буфер сильно способствует образованию анилина.



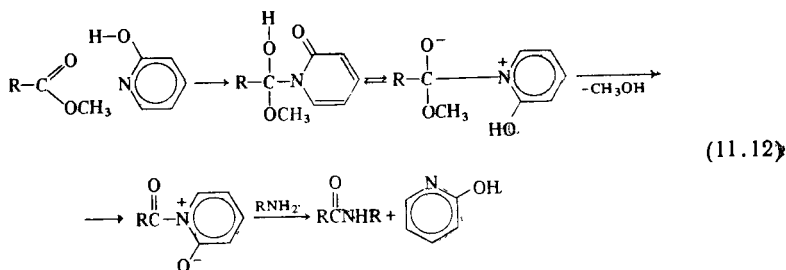
Его эффективность в ускорении превращения иминолактона в анилин примерно в 240 раз выше по сравнению с имидазольным буфером. Этот результат сразу исключает возможность нуклеофильного и классического общего основного катализа фосфат-ионом, так как в случае нуклеофильного катализа активность имидазола должна быть существенно более высокой (хотя величины их pK_a близки), а в случае общего основного катализа активность имидазола должна быть близка к активности фосфат-иона (гл. 7 и 5 соответственно). Однако на основании только стерических факторов фосфат-ион должен быть гораздо более эффективным бифункциональным катализатором, чем имидазол. Фосфат-ион ускоряет перевод нейтрального промежуточного тетраэдрического продукта в цвиттер-ионный промежуточный продукт. Выход анилина должен возрастать, так

как первый промежуточный продукт приводит к анилиду, а второй, по каталитическому маршруту, — к анилину.



Хотя этот механизм и выглядит привлекательным, все же чрезвычайно трудно представить себе комплекс в водном растворе между дигидрофосфатом и электроотрицательными атомами молекулы субстрата, характеризующийся константой диссоциации, равной $2 \cdot 10^{-3}$ М.

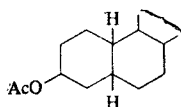
Пептидный синтез, исходя из активированных (цианометильных производных) сложных эфиров и сложных эфиров с низкой энергией (метиловых) и аминов, ускоряется под действием 1,2,4-триазола, а также 2-гидроксипиридина в апротонных средах [14]. Имидазол может обладать активностью как нуклеофильный катализатор в случае активированных эфиров, но в случае неактивированных сложных эфиров этот катализатор полностью лишен активности. Такие результаты, вероятно, отражают некоторые специфические свойства 1,2,4-триазола и 2-гидроксипиридина, определяющие их активность как катализаторов по механизму нуклеофильно-общекислотного катализа:



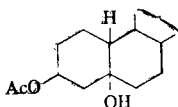
11.3.3. Бифункциональный катализ с одним внутримолекулярным и одним межмолекулярным катализатором

Теоретически бифункциональный катализ, в котором действует один внутримолекулярный и один межмолекулярный катализатор, должен так же повышать скорость химических процессов, как и при действии двух межмолекулярных катализаторов.

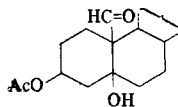
Полифункциональный катализ под действием одного межмолекулярного и одного внутримолекулярного катализатора проявляется в сольволизе (метанолизе) диаксиальных 1,3-дигидроксиацетатов [15]. Сольволиз трех эфиров уксусной кислоты, а именно копростаноацетата (11.6), копростан-3 β ,5 β -диол-3-моноацетата (11.7) и строфантин-3-ацетата (11.8), в смеси метанол — вода — хлороформ протекает с сильно различающимися скоростями. Например, при 40°C в буферном растворе триэтиламин — ацетат триэтиламония (3:1, 0,21 М) относительные константы скорости сольволиза соединений 11.6, 11.7 и 11.8 составляют 1 : 300 : 1200.



11.6

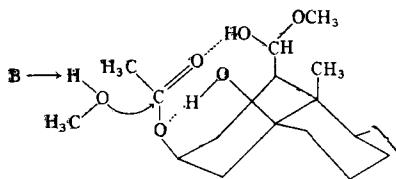


11.7



11.8

Высокую скорость сольволиза соединений 11.7 и 11.8 можно объяснить протеканием внутримолекулярного общего кислотного катализа под действием 5-гидроксигрупп, который способствует более эффективному общему основному катализу под действием внешнего триэтиламина (и других оснований типа пиридина и N-метилимидазола) (см. структуру 11.9). Внешний катализатор работает по механизму общего основного, а не нуклеофильного катализа, поскольку, во-первых, эфиры алифатических спиртов невосприимчивы к нуклеофильному катализу и, во-вторых, активность N-метилимидазола значительно ниже, чем триэтиламина (первый является более предпочтительным нуклеофильным катализатором, а второй — общеосновным). Четырехкратное ускорение сольволиза соединения 11.8 по сравнению с соединением 11.7 можно приписать наличию 19-альдегидной группы, которая в форме полуацетала способна предоставлять дополнительную гидроксильную группу, обеспечивая тем самым протекание полифункционального внутримолекулярного общего кислотного катализа (11.9) [16].



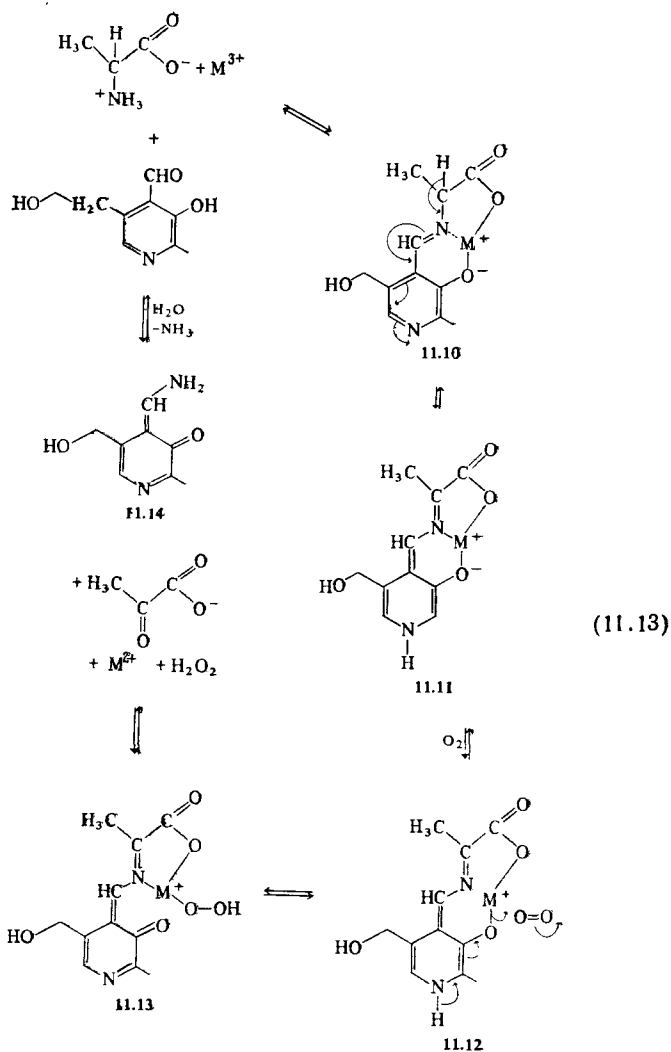
11.9

Этот эффект, однако, невелик. Следует обратить внимание на тот факт, что если в данных реакциях отсутствует внутримоле-

кулярный общий кислотный катализ, то катализ внешним общим основанием также не проявляется.

11.3.4. Бифункциональный катализ ионами металлов

Некоторые из рассмотренных в гл. 9 реакций, катализируемых ионами металлов, можно трактовать как примеры полифункционального катализа, складывающегося из катализа



ионом металла и другим катализатором, в частности общим основанием или нуклеофилом.

В качестве интересного примера подобных систем можно отметить окислительное дезаминирование аминокислот, сопровождающееся образованием кетокислот, аммония пероксида водорода, под действием пиридоксала и ионов трехвалентного марганца при комнатной температуре. Эта реакция служит моделью действия некоторых аминоксидаз. α -Метилаланин, N-метилаланин и молочная кислота в этих условиях не окисляются, но аланин реагирует очень быстро. Помимо аланина в реакцию вступают другие аминокислоты, их эфиры и амиды, однако простые амины характеризуются низкой реакционной способностью или вообще ее не имеют. Скорость поглощения O_2 уменьшается при добавлении этилендиаминтетрауксусной кислоты, но не зависит от облучения светом или присутствия ингибиторов свободных радикалов, например фенолов (следовательно, реакция, очевидно, не идет по свободнорадикальному цепному механизму). Глицин окисляется в пять-шесть раз быстрее, чем α,α -дидейтероглицин. Эти результаты согласуются со схемой (11.13). Промежуточные комплексы 11.10 и 11.11 типичны для катализируемых пиридоксалем реакций аминокислот.

В соответствии с этим механизмом частица 11.11 образует комплекс с O_2 , превращаясь в 11.12. Перенос протона через растворитель и электронов через комплекс (гл. 9) может привести к комплексу 11.13, в котором кислород восстановлен до пероксида водорода, а остальная часть комплекса потеряла два электрона. Комплекс 11.13 находится в равновесии с пировиноградной кислотой, H_2O_2 и соединением 11.14, которое следует рассматривать как таутомер имина аммиака с пиридоксалем. Соединение 11.14 легко распадается на исходные продукты [17].

11.4. Обнаружение полифункционального катализа

Как отмечалось выше, поиск эффективных двухкомпонентных каталитических систем, активность которых превышала бы однокомпонентные, не всегда приводит к удаче. Причина этого очевидна из данных, приведенных в табл. 11.2 и 11.3. В них приведены константы скорости для ряда одно- и двухкомпонентных каталитических систем (табл. 11.2), а также константы скорости некатализируемых реакций и реакций с одним катализатором (табл. 11.3). Константы скорости третьего порядка для реакций, приведенных в табл. 11.2, имеют примерно те же численные значения, что и константы скорости второго порядка. В реакциях гидразинолиза константы скорости третьего порядка примерно на порядок выше констант скорости вто-

Таблица 11.2. Сравнение констант скоростей второго и третьего порядка некоторых реакций, катализируемых имидазолом

Реакция гидролиза	Константа скорости второго порядка $k_{\text{II}}, \text{л}/(\text{моль} \cdot \text{мин})$	Константа скорости третьего порядка $k_{\text{III}}, \text{л}^2/(\text{моль}^2 \cdot \text{мин})$
<i>n</i> -Метилфенилацетата	0,21	0,17
<i>n</i> -Метоксифенилацетата	0,20	0,19
<i>сим</i> -Дихлорацетона	2,36	3,55

Таблица 11.3. Константы скорости гидролиза замещенных фенилацетатов: некатализируемого (k_{H}), катализируемого общей кислотой (k_{OK}) и катализируемого общим основанием $k_{\text{ОО}}$

Заместитель	$k_{\text{H}}, \text{л}/(\text{моль} \cdot \text{мин})$	$k_{\text{OK}}, \text{л}^2/(\text{моль}^2 \cdot \text{мин})$	$k_{\text{ОО}}, \text{л}^2/(\text{моль}^2 \cdot \text{мин})$
<i>n</i> -NO ₂	327		
<i>m</i> -NO ₂	39,7		
H	0,245	2,62	10,75
<i>n</i> -CH ₃	0,130	1,98	7,86
<i>n</i> -OCH ₃	0,097	1,82	8,20

Из работы: *Bruice T. C., Benkovic S. J., J. Am. Chem. Soc., 86, 418 (1964).*
 © 1964 by the American Chemical Society.

Таблица 11.4. Сравнение отношений $T\Delta S^\ddagger$ (ккал/моль) к кинетическому порядку реакций замещения сложных эфиров фенола

Реакция	Кинетический порядок	$T\Delta S^\ddagger$ / кинетический порядок
(CH ₃) ₃ N + Ph эфиры	2	4
γ -(N,N-Диметиламино)бутират + Ph эфиры	1	4
δ -(N,N-Диметиламино)валерат + Ph эфиры	1	4—5
ОН ⁻ + Ph эфиры	2	3
АсО ⁻ + Ph эфиры	2	4
Монофенилглутараты	1	4
H ₂ NNH ₂ + Ph эфиры	2	4
2(H ₂ NNH ₂) + Ph эфиры	3	4—5
H ₂ NNH ₂ + H ₂ NNH ₂ ⁺ + Ph эфиры	3	6
Имидазол + Ph эфиры	2	6—7
2(Имидазол) + Ph эфиры	3	5

Из работы: *Bruice T. C., Benkovic S. J., J. Amer. Chem. Soc., 86, 418 (1964).*
 © by the American Chemical Society.

рого порядка. Такие величины означают, что реакции третьего порядка становятся заметными при концентрации катализатора порядка 1,0 М (табл. 11.2) и 0,1 М (табл. 11.3).

Что же мешает протеканию эффективного катализа при введении в систему дополнительного катализатора? Ответ мож-

но найти из анализа термодинамических факторов, ответственных за гидразинолиз. На рис. 11.2 приведены результаты для ряда реакций гидразинолиза в отсутствие и в присутствии катализаторов (процессы второго и третьего порядка). Катализируемые реакции характеризуются значительно более низкими энтальпиями активации, чем некатализируемые, но энтропии активации первых значительно ниже, чем у вторых. Оба этих эффекта компенсируют друг друга, так что свободные энергии активации обоих процессов мало отличаются друг от друга.

Эти и аналогичные результаты можно проанализировать также и в рамках соотношения $T\Delta S^\ddagger$ /кинетический порядок. В табл. 11.4, взятой из работы [18], показано, что для целого ряда различных реакций это отношение составляет 4—6 ккал/моль. Такая величина сопоставима со значением 5,4 ккал/моль, предложенным для учета потери энтропии при введении одной молекулы воды в переходное состояние. Несколько более низкая оценка (2—3

ккал/моль) была получена из уравнения Саккура—Тетроуда [19], отражающая потерю поступательной энтропии двух молекул при образовании комплекса. В заключение отметим, что введение дополнительного внешнего катализатора неизбежно должно приводить к неблагоприятным потерям в энтропии активации, даже если при этом энтальпия активации становится более благоприятной.

В свете сказанного встает еще один вопрос: можно ли вообще ускорить реакцию созданием каталитического маршрута более высокого кинетического порядка? Для того чтобы найти ответ на этот вопрос, необходима такая каталитическая система, которая повышала бы не кинетический порядок реакции, а число функциональных каталитических групп в молекуле. Если снижение энтальпии активации при переходе от моно- к би-

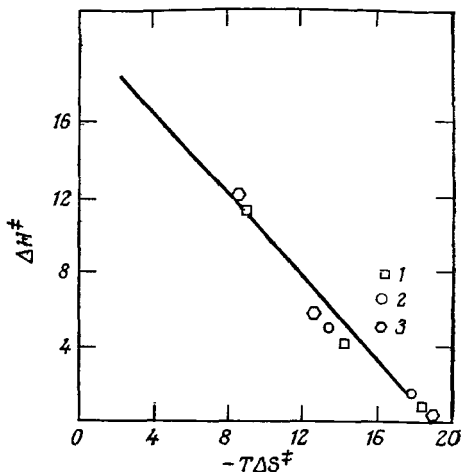


Рис. 11.2. Компенсационная зависимость между $\Delta H^\ddagger$ и $-T\Delta S^\ddagger$ для реакции гидразиона с *n*-метил- (1), *n*-метокси- (2) и незамещенным (3) фенилацетатами. Из работы: Bruce T. C., Benkovic S. J., J. Am. Chem. Soc., 86, 418 (1964). © 1964 by the American Chemical Society.

функциональному катализатору не будет компенсироваться снижением энтропии активации, то такой катализатор будет более эффективным. Можно думать, что таким преимуществом обладают ферменты.

11.5. Модели ферментов, основанные на полифункциональном катализе

Многие модели ферментов базируются на представлениях о полифункциональном катализе. Примеры можно найти в разд. 8.3.3 (пиридоксаль и фолиевая кислота), разд. 9.2.2 (ион цинка + [N-пропил-1,4-дигидроникотинамид]), разд. 10.1.4 (имидазол + бензоат-ион), разд. 11.3.4 (ион трехвалентного марганца + пиридоксаль), а также в разд. 10.1.1 (гидратация моноаниона фумаровой кислоты) [20]. Можно привести еще одну модель фермента оротидин-5-фосфатдекарбоксилазы, который катализирует последнюю стадию биосинтеза пиримидиннуклеотидов. В ходе этого превращения оротидилат превращается в уридилат. Эта модель, в частности, включает декарбоксилатное элиминирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowry T. M., Faulkner I. J., J. Chem. Soc., 127, 1883 (1925).
2. Pocker Y., Chem. Ind., 1960, 968.
3. Kirsch J. F., Jencks W. P., J. Am. Chem. Soc., 86, 833 (1964); Bruice T. C., Benkovic S. K. цитированы в этой работе.
4. Brode E., Jaenicke L., Biochem. Z., 332, 259 (1960).
5. Swain C. G., J. Am. Chem. Soc., 72, 4578 (1950).
6. Hine J., Zeigler J. P., J. Am. Chem. Soc., 102, 7524 (1980).
7. Hine J., Li W.-S., Zeigler J. P., J. Am. Chem. Soc., 102, 4403 (1980).
8. Брюс Т., Бенкович С., Механизмы биоорганических реакций./Пер. с англ. — М.: Мир, 1970.
9. Bruice T. C., Willis R. G., J. Am. Chem. Soc., 87, 531 (1965).
10. Menger F. M., J. Am. Chem. Soc., 88, 3081 (1966).
11. Swain C. G., Brown J. F., Jr., J. Am. Chem. Soc., 74, 2534 (1952).
12. Blackall E. L., Eastham A. M., J. Am. Chem. Soc., 77, 2184 (1955).
13. Cunningham B. A., Schmir G. L., J. Am. Chem. Soc., 88, 551 (1966); см. также: Lee Y.-N., Schmir G. L., J. Am. Chem. Soc., 101, 3026 (1979); кинетический анализ данной системы показывает, что бифункциональные катализаторы лучше монофункциональных.
14. Beyerman H. C., Van den Brink W., Proc. Chem. Soc., 1963, 266.
15. Kupchan S. M., Eriksen S. P., Friedman M., J. Am. Chem. Soc., 88, 843 (1966).
16. Kupchan S. M., Eriksen S. P., Liang Y.-T. S., J. Am. Chem. Soc., 88, 347 (1966).
17. Hamilton G. A., Revesz A., J. Am. Chem. Soc., 88, 2069 (1966).
18. Bruice T. C., Benkovic S. J., J. Am. Chem. Soc., 86, 418 (1964).
19. Moore W. J., Physical Chemistry, Prentice-Hall, New York, 1950, p. 348.
20. Bender M. L., Connors K. A., J. Am. Chem. Soc., 84, 1980 (1962).
21. Silverman R. B., Groziak M. P., J. Am. Chem. Soc., 104, 6434 (1982).

КАТАЛИЗ КАК РЕЗУЛЬТАТ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ

Органические молекулы образуют между собой самые разнообразные комплексы. Среди них: 1) рассматриваемые здесь ковалентные комплексы, образующиеся быстро и обратимо; 2) электростатические или ионные комплексы; 3) комплексы, получающиеся в результате образования водородных связей; 4) комплексы ионов металлов; 5) неполярные комплексы; 6) мицеллярные комплексы и 7) полимерные комплексы. Большинство этих комплексов может влиять на скорости химических реакций. В настоящей главе мы подробно разберем влияние комплексообразования на ход каталитических реакций.

Влияние комплексообразования на характер каталитического действия отмечалось нами неоднократно. Во всех гетерогенных каталитических реакциях процесс начинается с адсорбции субстрата (или субстратов) на поверхности катализатора. В ферментативных процессах реакция обычно начинается с образования фермент-субстратного комплекса. Во многих из этих реакций энергия комплекса, образованного между катализатором и субстратом, ниже энергии исходных компонентов. Этот факт трудно согласовать с ускорением реакции, в которой свободная энергия активации должна понижаться. Однако все становится на свои места, если при комплексообразовании свободная энергия переходного состояния понижается еще сильнее, чем энергия основного состояния. В этом случае действительно идет катализ. Необходимое понижение свободной энергии возможно либо в результате изменения маршрута реакции при комплексообразовании, либо в результате понижения энергии переходного состояния без изменения маршрута реакции, как в простых каталитических реакциях.

Комплексообразование может соответствующим образом ориентировать субстрат и катализатор. Если такая ориентация действительно имеет место, то каталитический акт должен носить черты внутримолекулярной реакции (гл. 10), т. е. характеризоваться еще более положительной энтропией активации. Начальное комплексообразование субстрата и катализатора будет иметь неблагоприятную поступательную энтропию, однако это часто компенсируется другими благоприятными энерге-

тическими факторами, например энтропией сольватации. Такие благоприятные факторы встречаются довольно часто, и поэтому комплексообразование играет важную роль в каталитических процессах.

Следует отметить, что комплексообразование должно приводить не только к сближению субстрата и катализатора, но и обеспечивать требуемую стереоспецифичность. Иными словами, каталитические группы катализатора должны быть соответствующим образом ориентированы по отношению к реакционному центру субстрата. Это требование существенно, так как комплексообразование может приводить к гораздо большему числу непродуктивных, чем продуктивных (каталитически активных), комплексов. Образование стереоспецифических комплексов в некотором смысле зависит от комплементарности структур катализатора и субстрата. Если бы мы больше знали об основных законах комплементарности, то, несомненно, могли бы создать более специфичные катализаторы.

12.1. Теория ускорения в результате комплексообразования

Образование комплекса между катализатором и субстратом может обеспечивать высокий каталитический эффект. Поэтому сначала рассмотрим теоретические объяснения причин ускорения, вызванного комплексообразованием. Эти теории применимы и к ферментативным реакциям, поскольку они также включают стадии комплексообразования, предшествующие каталитическому акту.

12.1.1. Фиксация субстрата

Ускорение, обусловленное образованием комплекса, можно объяснить [1] контактом между катализатором и субстратом в течение временного промежутка, превышающего время межмолекулярного взаимодействия. На рис. 12.1 показан профиль потенциальной энергии реакции между реагентами А и В вдоль координаты реакции. Область I соответствует сольватированым реагентам. Область II характеризует ход изменения потенциальной энергии перед образованием «активированного комплекса» C^* , а область III — после химического превращения. Область IV отвечает сольватированным продуктам. Время поворота маленькой молекулы на угол в 2π радиан вокруг ее молекулярной оси в водном растворе очень мало (порядка 10^{-11} с). Для молекул воды оно составляет всего лишь порядка 10^{-12} с. Следовательно, если «активированный комплекс» диссо-

цирует, не превращаясь в продукты реакции, реагенты быстро сольватируются, переходят в область I и образуют новый «активированный комплекс» только после нового столкновения.

Вероятность образования «активированного комплекса» является функцией времени жизни пары АВ и, следовательно, должна подчиняться простому экспоненциальному закону [1]. Поэтому отношение вероятностей в двух случаях задается уравнением

$$P(t_1)/P(t_2) = (1 - e^{-\omega t_1}) / (1 - e^{-\omega t_2})$$

Параметр ω — это время полужизни, соответствующее константе скорости k . Если рассматривать реакции, протекающие по сходным маршрутам, т. е. если $\omega_1 = \omega_2$, и если для констант скоростей выполняется требование $\omega_1 t_1 \ll 1$ и $\omega_2 t_2 \ll 1$, тогда $P(t_1)/P(t_2) = t_1/t_2$.

Увеличение времени жизни пары АВ, обусловленное комплексобразованием между реагентами А и В, должно приводить к ускорению химической реакции. Например, если время жизни комплекса АВ равно 10^{-7} с, следует ожидать 10^4 -кратного увеличения скорости. Эффект фиксации субстрата имеет энтропийную природу, поскольку он никак не подразумевает изменения самих энергетических уровней системы, а только влияет на время, проведенное на каждом из них [1].

Может показаться, что эффект фиксации субстрата просто эквивалентен эффекту сближения реагентов. Однако первый фактор прежде всего учитывает продолжительность такого сближения. Как было показано в работе [1], увеличение времени жизни комплексов приводит к ускорениям порядка 10^6 — 10^9 раз. Очевидно, что аналогично можно объяснить ускорение химических реакций при переводе их из межмолекулярного во внутримолекулярный режим.



Рис. 12.1. Изменение потенциальной энергии вдоль координаты реакции. Из работы: *Reuben J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68, 563 (1971).*

12.1.2. Концентрационные профили

Другой подход, позволяющий интерпретировать каталитическое действие ферментов, базируется на теории переходного состояния. На ее основании можно представить относительные свободные энергии частиц в основном и переходном состояниях. Типичный пример такой диаграммы показан на рис. 12.2 для реакции с участием одной частицы S.

Основным постулатом теории переходного состояния является допущение о том, что реагенты находятся в равновесии с частицами в переходном состоянии, а скорость реакции пропорциональна *концентрации* частиц в переходном состоянии. Таким образом, можно ввести термодинамическую константу равновесия $K^\ddagger$ между переходным и основным состояниями и затем

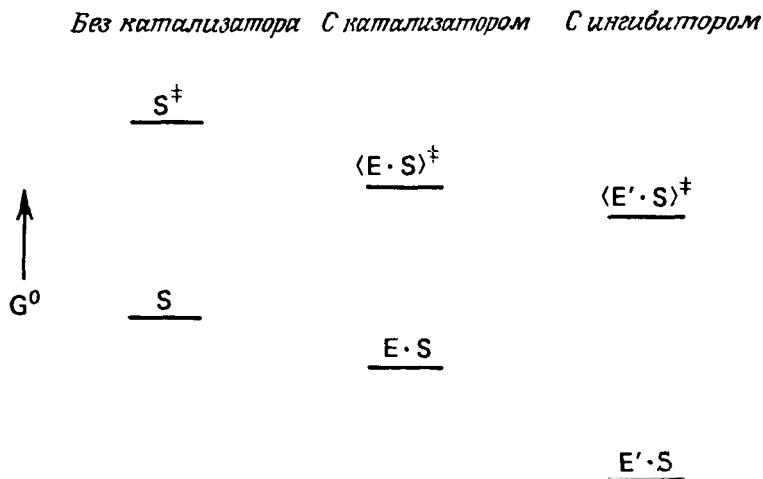


Рис. 12.2. Относительные (стандартные) свободные энергии основного и переходного состояний реакции в присутствии комплексообразующего катализатора типа фермента (S — субстрат, E — фермент, E' — ингибитор) и в его отсутствие. Из работы: Klotz I. M., J. Chem. Educ., 53, 159 (1976). © 1976 by the American Chemical Society.

рассчитать стандартное изменение свободной энергии стадии активации $\Delta G^\circ_{\ddagger}$.

На первый взгляд это означает, что каталитическое действие фермента E на субстрат S обусловлено понижением уровня свободной энергии $\Delta G^\circ_{\ddagger}$ фермент-субстратного комплекса $(E \cdot S)^\ddagger$ по сравнению с соответствующим энергетическим уровнем $S^\ddagger$ в отсутствие фермента. Появление в обозначениях буквы E наводит на мысль, что скорость реакции в присутствии катализатора увеличивается. Если бы молекула S' сильнее связывалась с E , но понижала скорость химического превращения (т. е. если бы S' был ингибитором), то уровень свободной энергии для $(E \cdot S')$ был бы ниже, чем для S , и, следовательно, энергетический уровень для $(E \cdot S)^\ddagger$ также лежал бы ниже, чем в случае S' . В действительности же никакого увеличения скорости не наблюдается (для простейшей реакции одной частицы)

до тех пор, пока величина $\Delta G^\circ \neq$ для процесса $E \cdot S \rightarrow (E \cdot S')$ ниже, чем $\Delta G_s^\circ \neq$ для процесса $S \rightarrow S^\ddagger$. Следовательно, диаграмма свободных энергий может приводить к неправильным выводам. Во всяком случае, она никак не объясняет природу каталитического действия ферментов. Получается так, что теория переходного состояния искажает ряд фактов*.

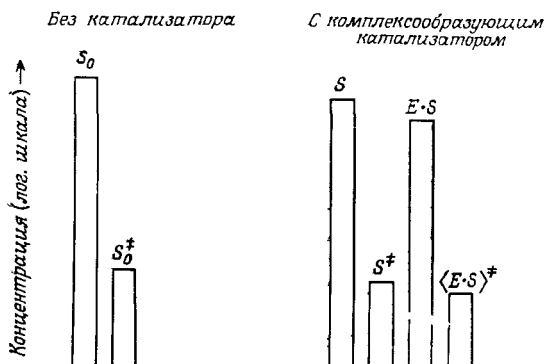


Рис. 12.3. Концентрационный профиль, показывающий концентрации субстрата S в основном и переходном состояниях в различных условиях. Из работы: Klotz I. M., J. Chem. Educ., 53, 159 (1976). © 1976 by the American Chemical Society.

С другой стороны, если вновь вернуться к основному постулату теории переходного состояния, то становится ясным, что на самом деле следует оперировать относительными *концентрациями* участвующих в реакции частиц. Гораздо более ценную информацию можно получить из анализа *концентрационного профиля* [2].

Рассмотрим простую односубстратную реакцию (рис. 12.3). В отсутствие фермента (левая часть рис. 12.3) *концентрацию* субстрата в основном состоянии отражает высота столбца S_0 , а *концентрацию* частиц в переходном состоянии $S^\ddagger$, находящихся в равновесии с S , отражает высота столбца $S_0^\ddagger$. Скорость реакции пропорциональна *концентрации* S_0 . В каталитическом процессе субстрат может находиться в связанной форме (в основном состоянии) в виде частиц $E \cdot S$, где E — либо фермент, либо способный к комплексообразованию катализатор. *Концентрация* $E \cdot S$ зависит от величины константы связывания K_{ES} . Если эта константа достаточно велика, то достаточно высокой будет и равновесная *концентрация* $E \cdot S$, а концентрация свободного субстрата (S) заметно понизится. Следовательно, ключе-

* См. предисловие редактора.

вым становится вопрос: что же из себя представляет *концентрация* $(E \cdot S)^{\ddagger}$?

Если равновесная константа образования $(E \cdot S)^{\ddagger}$ из $E \cdot S'$ совпадает с константой образования $S_0^{\ddagger}$ из S_0 в отсутствие комплексообразующего агента, то в присутствии последнего скорость реакции не будет увеличиваться.

$$K_E^{\ddagger} = \frac{[(E \cdot S)^{\ddagger}]}{[E][S]} = \frac{[S^{\ddagger}]}{[S]} = K^{\ddagger} = \frac{[S_0^{\ddagger}]}{[S_0]} \quad (12.1)$$

и поэтому отношение концентрации частиц в переходном состоянии к концентрации частиц в основном состоянии определяется соотношением

$$\frac{[(E \cdot S)^{\ddagger}] + [S^{\ddagger}]}{[E \cdot S] + [S]} = \frac{K_E^{\ddagger} [E \cdot S] + K_E^{\ddagger} [S]}{[E \cdot S] + [S]} = K^{\ddagger} = \frac{[S_0^{\ddagger}]}{[S_0]} \quad (12.2)$$

где

$$[(E \cdot S)^{\ddagger}] + [S^{\ddagger}] = [S_0^{\ddagger}] \quad (12.3)$$

Таким образом, если общая концентрация в присутствии комплексообразующего агента или в его отсутствие остается без изменений, то доля активированных частиц одинакова в обоих случаях. Поэтому

$$[(E \cdot S)^{\ddagger}] + [S^{\ddagger}] > [S_0^{\ddagger}] \quad (12.4)$$

Если молекула-комплексообразователь ускоряет ход одностратной реакции, то вокруг реагирующей молекулы при комплексообразовании должно создаваться такое окружение, которое облегчает ее переход в активированное состояние.

Если молекула-комплексообразователь действительно способствует образованию активированных частиц, то *концентрация* последних зависит не только от $K_E^{\ddagger}$, но и от константы K_{ES} образования $E \cdot S$:

$$E + S \rightleftharpoons E \cdot S \quad K_{ES} = \frac{[E \cdot S]}{[E][S]} \quad (12.5)$$

Алгебраические преобразования приводят к следующему выражению для доли активированных молекул $\alpha^{\ddagger}$:

$$\alpha^{\ddagger} \equiv \frac{[(E \cdot S)^{\ddagger}] + [S^{\ddagger}]}{[E \cdot S] + [S]} = \frac{K_E^{\ddagger} K_{ES} [E] + K^{\ddagger}}{K_{ES} [E] + 1} \quad (12.6)$$

Таким образом, доля активированных молекул и, следовательно, скорости реакции зависят от *концентрации* комплексообразователя $[E]$, а также от его сродства к субстрату, определяемому через K_{ES} . Если $K_E^{\ddagger}$ больше $K^{\ddagger}$ и не зависит от K_{ES} , то чем сильнее связывание субстрата, тем выше скорость реакции.

Из уравнения (12.6) или рис. 12.2 также ясно, что при очень высоких концентрациях E или при больших значениях K_{ES} параметр $\alpha \neq$ стремится к предельному значению и скорость реакции достигает предельного значения.

Таким образом, скорость превращения увеличивается в присутствии комплексообразователя даже тогда, когда величина $\Delta G^\circ \neq$ не изменяется. Если к тому же комплексообразование обеспечивает соответствующее активированному состоянию микроокружение, то скорость реакции повышается еще сильнее.

В результате мы пришли к выводу, что для повышения концентрации частиц в переходном состоянии способный к комплексообразованию катализатор, как минимум, должен связываться с субстратом. Далее, если комплексообразователь обеспечивает благоприятное для активации окружение, то это приводит к дополнительному ускорению. Концентрационный профиль (рис. 12.3) иллюстрирует взаимосвязь между различными частицами и ясно показывает концентрации активированных молекул в переходном состоянии, которые и определяют скорость реакции [2].

12.1.3. Влияние комплексообразования на активационные параметры бимолекулярных реакций

В ходе бимолекулярной реакции вида $A+B$ при переходе от основного к переходному состоянию теряется значительная часть поступательной и вращательной энтропии. Однако если процесс включает образование комплекса и последующую внутримолекулярную реакцию, то неблагоприятная потеря энтропии происходит уже (по крайней мере частично) в основном состоянии, так как реагенты (одним из них может быть катализатор) в ходе комплексообразования теряют поступательную и вращательную энтропию.

Потеря поступательной и (общей) вращательной энтропии для реакции вида $2 \rightarrow 1$ в водном растворе обычно составляет 45 энтр. ед. (стандартное состояние 1 М, 25°C), причем поступательная энтропия обычно больше 8 энтр. ед. (соответствует 55 М). Эти величины достаточно большие для того, чтобы объяснить существенное ускорение реакций, в которых имеет место комплексообразование, а также идущих в присутствии ферментов [3].

Сказанное выше наводит на мысль о том, что комплексообразование должно прежде всего проявляться в более благоприятной энтропии активации. Дальнейший анализ, однако, показывает, что если принимать в расчет структурные изменения растворителя, например воды, то этот эффект может скорее проявиться в $\Delta H^\ddagger$, нежели в $\Delta S^\ddagger$.

В реакции, в ходе которой из двух молекул получается одна, большой выигрыш в энтропии обусловлен разрушением одной из водных «клеток». Этот выигрыш в энтропии частично нейтрализуется неблагоприятным изменением энтальпии при уменьшении числа водородных связей. Следовательно, если комплекс образуется в водном растворе, то потери энтропии, обусловленные потерями поступательной и вращательной энтропии, практически полностью компенсируются выигрышем в энтропии вследствие структурной перестройки воды. Как следствие, эффект комплексообразования может проявиться в величине $\Delta H^\ddagger$ [4].

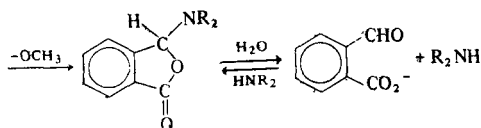
12.2. Ковалентные комплексы

Во многих случаях катализ нуклеофилами и электрофилами, примеры которого приведены в гл. 6, протекает с образованием промежуточных частиц, например иминов, облегчающих протекание реакций. В целом рассматриваемые в этом разделе виды катализа в определенном смысле совпадают с теми, которые уже обсуждались выше; отличие состоит лишь в том, что при образовании промежуточного комплекса здесь формируется функциональная группа, выступающая как внутримолекулярный катализатор.

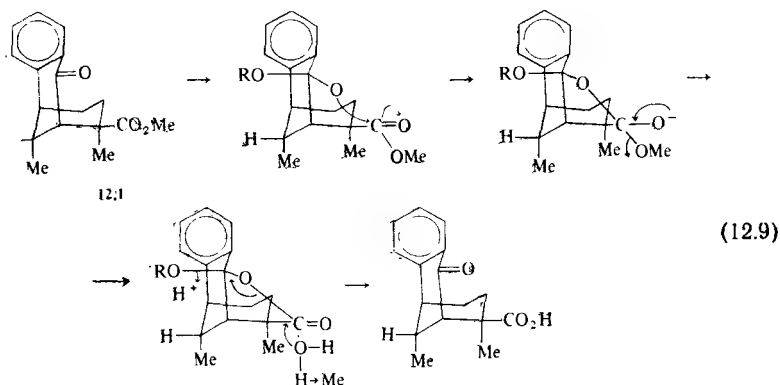
12.2.1. Карбонильные комплексы

Возможность быстрого и обратимого присоединения к карбонильным группам субстратов создает хорошие предпосылки для вовлечения таких субстратов в каталитические реакции, протекающие через образование аддуктов с карбонильными фрагментами. В частности, азот- и кислородсодержащие нуклеофилы легко присоединяются к карбонильным группам, давая тетраэдрические аддукты и (или) имины. Если такой аддукт или имин содержит способную взаимодействовать с реакционным центром функциональную группу, то в результате может образоваться специфичный и высокоактивный катализатор.

Примером каталитической реакции такого вида может служить гидролиз сложных эфиров, содержащих карбонильные заместители. В частности, щелочной гидролиз метил-*о*-формилбензоата идет в 10^5 раз быстрее, чем гидролиз метил-*о*-нитробензоата, — соединения с близкими стерическими и электронными свойствами [5]. Эти реакции имеют первый кинетический порядок по концентрации гидроксид-иона; их протекание можно объяснить присоединением гидроксид-иона к карбонильной группе субстрата с образованием аддукта, оксианион которого



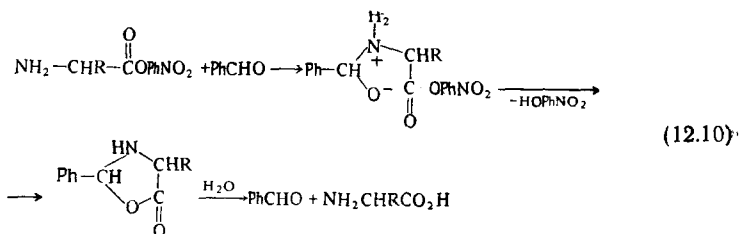
Аналогичный механизм реализуется при легком омылении соединения **12.1**. При кипячении с 1%-ным раствором КОН в метаноле в течение 15 мин это вещество практически нацело гидролизуется до соответствующей кетокислоты, тогда как родственное по строению соединение, но не содержащее γ -кето-группы, в аналогичных условиях не реагирует. Ниже показан механизм гидролиза соединения **12.1**:



12.2.2. Аминные комплексы

Так как амины катализируют гидролиз сложных эфиров, содержащих карбонильные группы (разд. 12.2.1), то карбонильные соединения должны катализировать гидролиз сложных эфиров, содержащих аминогруппы. Такое предположение было проверено на примере катализируемого бензальдегидом гидролиза *n*-нитрофениллейцината [6]. Константа скорости этого катализируемого маршрута в шесть раз выше константы скорости соответствующего процесса, катализируемого имидазолом, хотя основность имидазола более чем в 10^{14} раз превышает основность бензальдегида. Как и предполагалось, бензальдегид не оказывает никакого каталитического действия на не содержащие аминогруппы сложные эфиры, например *n*-нитрофенилацетат. По аналогии со схемой (12.8) можно постулировать, что механизм такого процесса включает присоединение аминогруппы эфира к бензальдегиду, давая способный к внутримолекуляр-

ному катализу аддукт:



Хотя некоторые детали предложенного механизма остаются еще под сомнением, аналогия между механизмами (12.8) и (12.10) очевидна; то же можно сказать и о каталитическом эффекте.

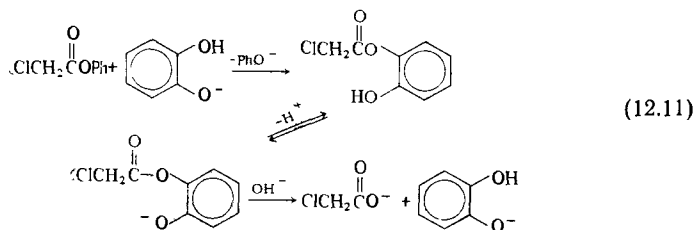
12.2.3. Нуклеофилы с каталитически активной группой

Эффективный катализ может реализоваться в ходе такой последовательности превращений: сначала происходит нуклеофильное сочетание с группой субстрата, содержащего второй нуклеофил, затем идет внутримолекулярная (каталитическая) реакция субстрата со свободным нуклеофилом и, наконец, происходит распад комплекса с образованием продуктов и регенерацией нуклеофила.

Превращение фенилглиоксаля в миндальную кислоту высокоспецифично ускоряется катализатором, который присоединяется к альдегидной группе и тем самым облегчает перенос гидрогена, необходимый для протекания внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции. Одним из лучших катализаторов является 2-диметиламиномеркаптоэтанол. Смесь этилмеркаптана и диэтиламина или триэтиламина катализирует эту реакцию значительно менее эффективно [7]. При проведении реакции в оксиде дейтерия в продуктах реакции не содержится связанного с углеродом дейтерия, что указывает на внутримолекулярный характер стадии гидридного переноса. При проведении реакции при 0°C в метаноле можно выделить аддукт катализатора и субстрата, который не содержит свободной меркаптогруппы. Этот результат показывает, что меркаптогруппа этого бифункционального (амбидентного) катализатора присоединяется к субстрату. На основании этих данных предложен механизм процесса (разд. 8.3.9). В протекающих по сходным механизмам ферментативных процессах (гл. 8) функцию бифункционального катализатора выполняет кофермент глутатион.

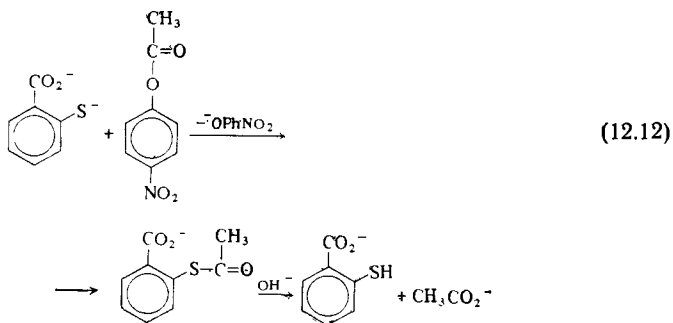
Катализируемый моноанионом пирокатехина гидролиз фенилхлорацетата можно рассматривать как другой пример образования ковалентного комплекса [8]. В этом случае моноанион пирокатехина действует как эффективный бифункциональный

катализатор (гл. 11). В ходе гидролиза фенолмонохлорацетата промежуточный продукт легко распадается, причем скорость распада выше общей скорости гидролиза, так как промежуточный продукт обладает новым общекислотным или общесновным катализатором. Отсутствие каталитической активности у фенола, *о*-метоксифенола, резорцина или гидрохинона находится в соответствии с представленным ниже механизмом:



Промежуточный продукт реакции удается выделить в индивидуальном виде, когда исходный сложный эфир содержит очень хорошую уходящую группу.

Изучая сходную реакцию — взаимодействие *п*-нитрофенилацетата с *о*-меркаптобензойной кислотой, — можно следить непосредственно за каждой стадией процесса. Дианион *о*-меркаптобензойной кислоты реагирует с эфиром с образованием тиоаспирина. Последний затем гидролизует, давая ацетат-ион и регенерируя *о*-меркаптобензойную кислоту. Эти две стадии определяют общий катализ гидролиза сложного эфира под действием *о*-меркаптобензоат-дианиона, причем скоростью лимитирующей является вторая стадия. Если катализ моноанионом пирокатехина включает нуклеофильную атаку с последующим внутримолекулярным общим основным катализом под действием фенольного аниона, то катализ дианионом *о*-меркаптобензойной кислоты включает нуклеофильную атаку с последующим внутримолекулярным катализом под действием *о*-карбоксилат-иона, как и при гидролизе аспирина (гл. 10):

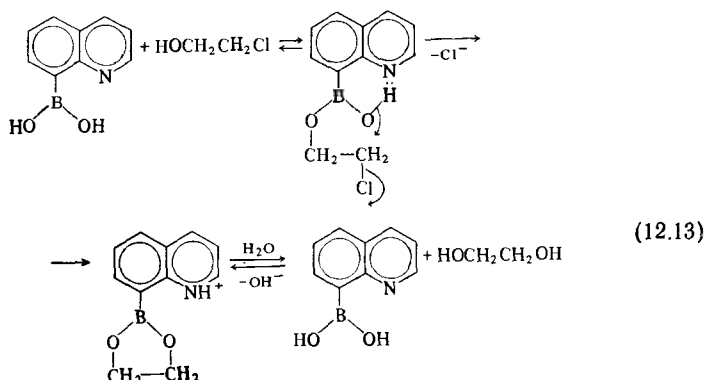


Медленный гидролиз промежуточного тиаспирина делает процесс (12.12) сравнительно малоэффективным.

12.2.4. Электрофилы с каталитически активной группой

По аналогии с нуклеофильными реакциями легко протекающая электрофильная реакция, сопровождаемая второй (каталитической) реакцией под влиянием функциональной группы в исходном электрофиле, и, наконец, распадом на конечные продукты с регенерацией электрофила, должна также приводить к каталитическому действию.

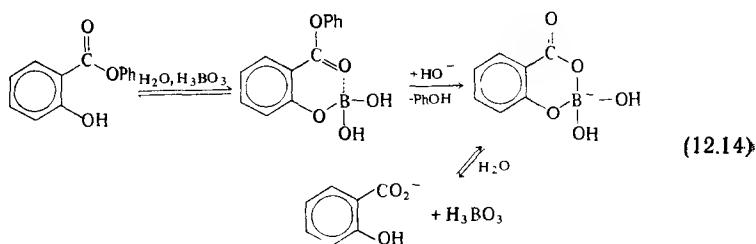
Электрофил 8-хинолинборная кислота в диметилформамиде, содержащем воду и коллидин, катализирует гидролиз хлорэтанола и 3-хлор-1-пропанола [9]. В отсутствие 8-хинолинборной кислоты гидролиз хлорэтанола идет медленно, и при этом гликоли не получаются. В присутствии катализатора спиртовые группы обоих субстратов не взаимодействуют с образованием циклических продуктов. Этот факт легко объяснить образованием сложных эфиров данных спиртов с производным борной кислоты. С этим предположением согласуется эффект ингибирования рассматриваемой каталитической реакции водой и этиленгликолем. Гидролиз сопровождается инверсией конфигурации, что исключает непосредственное участие в гидролизе третичного амина, которое должно приводить в итоге к сохранению конфигурации вследствие двух последовательных инверсий. Эти результаты не противоречат механизму каталитического гидролиза, в котором 8-хинолинборная кислота обратимо этерифицирует спиртовые группы субстрата с последующим замещением атома галогена на молекулу



воды. Вода может быть ковалентно связана с атомом бора или вообще не связываться с ним. Бифункциональная природа даи-

ного катализатора достаточно очевидна, но он не имеет двух взаимодействующих с реакционным центром функциональных групп. В данном случае одна из групп обеспечивает стереоспецифическое связывание субстрата, а вторая осуществляет непосредственное химическое превращение. Поэтому ни борная кислота, ни азотсодержащие основания в одиночку не катализируют данной реакции.

В боратных буферных растворах можно наблюдать необычайно быстрый гидролиз фенилсалицилата. Каталитическая константа скорости гидролиза фенилсалицилата в боратном буфере более чем в сто раз выше соответствующей константы для фенил-*o*-метоксibenзоата и фенилбензоата, хотя в имидазольном буфере эти различия составляют всего лишь два-три раза. Борат-ион обычно проявляет очень низкую каталитическую активность при гидролизе сложных эфиров, а в случае *n*-нитрофенилацетата вообще не активен. При гидролизе фенилсалицилата в фосфатном буфере каталитический эффект вообще не наблюдается; то же характерно для гидролиза пирокатехинмонобензоата в боратном буфере. Ниже дано наиболее вероятное объяснение этих результатов и показано, как комплексообразование ускоряет гидролитическую реакцию:

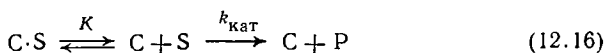
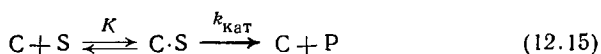


Наблюдаемая специфичность в катализе этого типа может быть обусловлена тем, что в случае салицилата образуется шестичленный промежуточный комплекс, а в случае пирокатехина — менее благоприятный семичленный.

12.3. Нековалентные комплексы

Одной из характерных особенностей ферментативного катализа является способность ферментов образовывать адсорбционные, обычно нековалентные комплексы. Идеальные модели ферментативных процессов должны включать взаимодействия данного типа. К такого рода ассоциатам могут приводить ионные и неполярные взаимодействия, а также образование водородных связей. К неполярным следует относить мицеллярные комплексы, π -комплексы и комплексы включения.

Если в комплексообразовании участвуют катализатор и субстрат, то можно представить себе два маршрута взаимодействия:



Эти два уравнения отражают два типа комплексообразования: обеспечивающее катализ и препятствующее ему. Комплекс в уравнении (12.15) называют «продуктивным», а комплекс в уравнении (12.16) — «непродуктивным».

Говорить о комплексообразовании в каталитическом (или ином) процессе, основываясь на минимальном количестве экспериментальных данных, можно только при обнаружении в ходе кинетического анализа системы эффекта «насыщения» (см. рис. 1.5 и 1.6). Простейший анализ уравнения (12.15) при предположении о быстро устанавливаемом равновесии и при $[S]_0 \gg [C]_0$ дает

$$K = \frac{[C][S]}{[C \cdot S]} \quad (12.17)$$

и

$$[C]_0 = [C] + [C \cdot S] \quad \text{и} \quad [S]_0 = [S] \quad (12.18)$$

При подстановке имеем

$$[C]_0 = \frac{K[C \cdot S]}{[S]_0} + [C \cdot S] = [C \cdot S] \left(\frac{K}{[S]_0} + 1 \right) \quad (12.19)$$

Следовательно,

$$[C \cdot S] = \frac{[C]_0}{\frac{K}{[S]_0} + 1} \quad (12.20)$$

$$\text{скорость} = k_{\text{кат}}[C \cdot S] = \frac{k_{\text{кат}}[C]_0}{\frac{K}{[S]_0} + 1} = \frac{k_{\text{кат}}[C]_0[S]_0}{K + [S]_0} \quad (12.21)$$

Из уравнения (12.21) следует, что при $[S]_0 \ll K$ скорость реакции прямо пропорциональна концентрации $[S]_0$, но при $[S]_0 \gg K$ реакция имеет нулевой порядок по $[S]_0$, т. е. происходит «насыщение» катализатора субстратом. Экспериментальное значение (K) равновесной константы диссоциации комплекса $C \cdot S$ эквивалентно такой концентрации субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной. Константа скорости $k_{\text{кат}}$ является максимальной константой скорости. В целом это

уравнение идентично полному уравнению Михаэлиса — Ментен, впервые выведенному для ферментативных систем.

Если субстрат «насыщается» катализатором, а не наоборот, как в рассмотренном выше случае, то при аналогичных допущениях нетрудно получить уравнение (12.22), которое в определенном смысле эквивалентно уравнению (12.21):

$$\text{скорость} = \frac{k_{\text{кат}} K [C]_0 [S]_0}{K + [C]_0} \quad (12.22)$$

12.3.1. Ионные комплексы и комплексы с водородной связью

В соответствии с электростатической теорией ионные взаимодействия начинают играть заметную роль в средах с низкой диэлектрической проницаемостью. Так как нас прежде всего интересуют водные растворы, диэлектрическая проницаемость

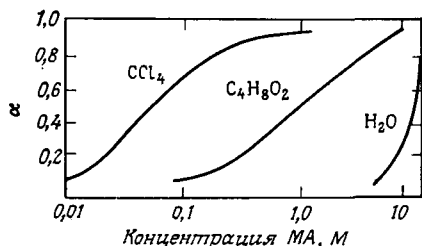


Рис. 12.5. Зависимость степени ассоциации α от концентрации N-метилацетамида (МА) в тетрахлориде углерода, диоксане и воде соответственно, α — отношение концентрации связанного водородными связями N-метилацетамида (N—H-группы взаимодействуют с группами O=C) к общей концентрации N-метилацетамида. Из работы: Klotz I. M., Franzen J. S., J. Am. Chem. Soc., 84, 3461 (1962). © 1962 by the American Chemical Society.

которых достаточно высока, можно сразу сказать, что в воде вероятность образования важных для катализа ионных комплексов не слишком большая.

Эффективного образования водородных связей между растворенными веществами можно ожидать в аполлярных средах, не содержащих доноров или акцепторов водородных связей. Природа растворителя оказывает существенное влияние на эффективность образования водородных связей. На рис. 12.5 показана зависимость степени ассоциации N-метилацетамида

да в результате образования водородных связей от его концентрации в растворе.

Катализ в не содержащих доноров протонов апротонных средах, например в бензоле, циклогексане или тетрахлориде углерода, может осуществляться за счет предварительного образования комплексов с водородной связью. Этот тип катализа приобретает дополнительную важность в тех реакциях, в которых реализуется общий кислотно-основной катализ, и в особенности полифункциональный общий кислотно-основной катализ (гл. 11).

12.3.2. Неполлярные комплексы

В водных растворах образуются комплексы между гидрофобными соединениями, содержащими обычно углеводородные фрагменты. Рассмотрим влияние некоторых из подобных комплексов на кинетику химических реакций, выделяя при этом важные для катализа аспекты. Остановимся на неполярных комплексах: π -комплексах, комплексах алифатических углеводородов и комплексах включения.

А. Молекулярные π -комплексы

Давно известно, что ароматические, гидрофильные и другие соединения, например гетероциклические, образуют комплексы с другими ароматическими соединениями или тетрацианоэтиленом. Такие комплексы называют π -комплексами, донорно-акцепторными комплексами или комплексами с переносом заряда.

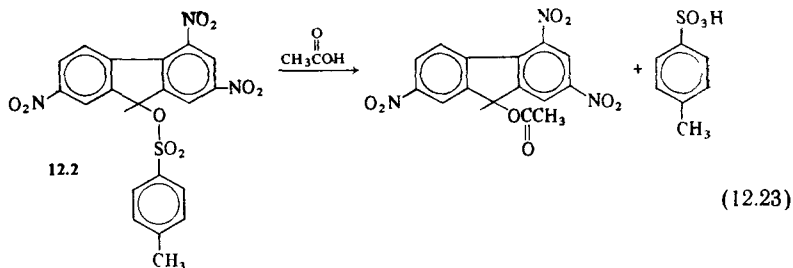
Если бы мы проследили влияние образования π -комплексов на скорости органических реакций, то пришли бы к выводу, что образование таких комплексов значительно чаще замедляет реакции, а не ускоряет их. Природа этого ингибирующего эффекта становится очевидной при обращении к уравнению (12.16), которое показывает, что связанный в комплекс субстрат не превращается в продукты реакции и реакционноспособным остается только свободный субстрат. Простейшее объяснение ингибирования как результат непродуктивного комплексообразования предполагает, что связывание мешает доступу какого-либо реагента к субстрату и таким образом затрудняет ход реакции.

Ингибирование кофеином щелочного гидролиза этил-*n*-аминобензоата происходит за счет образования молекулярных π -комплексов. Совершенно аналогично щелочной гидролиз метил-*транс*-циннамата ингибируется производными имидазола, пурина и ксантина, в частности имидазолом, бензимидазолом, пурином, урацилом, теofilлином, кофеином и гуанином. Наконец, гидролиз и аминолиз *транс*-индолакрилоилимидазола и *n*-нитрофенил-*транс*-индолакрилата ингибируется 3,5-динитробензоат-ионом, образующим молекулярные π -комплексы [10]. Кинетика реакций всех трех видов согласуется со схемой, в соответствии с которой гидролизуется только свободный сложный эфир, а связанный в комплекс эфир не реакционноспособен. В каждом случае константа устойчивости комплекса, найденная кинетически, совпадает с константой, определенной независимым физическим методом, например спектрофотометрически или из данных по растворимости, несмотря на то что некоторые системы содержат не только комплексы состава 1 : 1.

Рассмотрение аддукта, образующегося между сложным эфиром индолакрилата и 3,5-динитробензоат-ионом, в качестве комплекса с переносом заряда указывает на более высокую реакционную способность сложного эфира по отношению к нуклеофилам из-за частичного переноса электронной плотности на 3,5-динитробензоат. Тот факт, что наблюдается как раз обратная закономерность, объясняется стерическими эффектами, возникающими вследствие комплексообразования.

Некоторое увеличение скорости щелочного гидролиза 4-нитрофталимида происходит в присутствии аценафтена в качестве комплексообразующего агента. Если считать, что образующийся комплекс представляет собой комплекс с переносом заряда, то следовало бы ожидать увеличения электронной плотности на 4-нитрофталимидном комплексе и в результате этого снижения константы скорости реакции. Эти два примера показывают, что комплексообразование с переносом заряда неадекватно описывает данные системы.

В то же время комплексообразование с переносом заряда прекрасно объясняет увеличение скорости ацетоллиза 2,4,7-тринитро-9-флуоренил-*n*-толуолсульфоната (12.2) при добавле-



нии ароматических донорных молекул типа антрацена или фенантрена. Комплекс состава 1:1 между фенантреном и соединением 12.2 при различных температурах в 21—27 раз реакционноспособнее свободного реагента 12.2 [11]. С другой стороны, гексаэтилбензол не ускоряет реакцию, так как в этом случае подобный комплекс, видимо, не образуется. Если для переходного состояния (типа карбониевого иона) этой реакции характерно более сильное связывание, чем для основного состояния, то скорость реакции должна возрастать. Эту интересную возможность, однако, трудно согласовать с тем фактом, что увеличение скорости происходит исключительно вследствие роста энтропии активации (табл. 12.1).

Данные табл. 12.2 наглядно показывают, что скорость реакции нуклеофильного замещения повышается при образовании молекулярных π -комплексов.

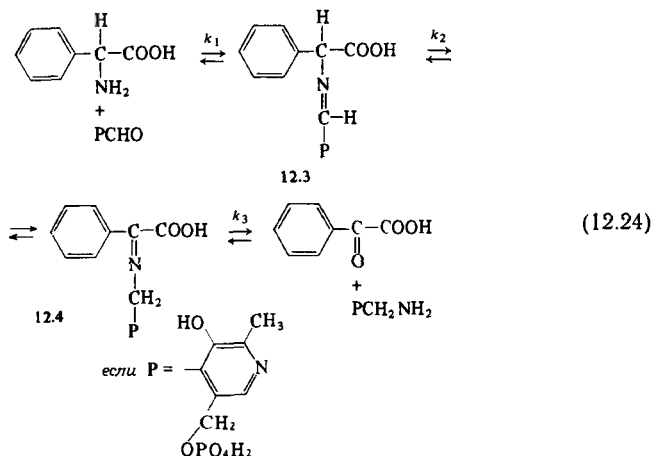
Таблица 12.1. Активационные параметры ацетоллиза соединения 12.2^a

Субстрат	$\Delta H^\ddagger$, ккал/моль	$\Delta S^\ddagger$, энтр. ед.
Незамещенное соединение 12.2	25,7	-11,7
Соединение 12.2 в комплексе с фенантроном	26	-5

^a Из работы: Colter A. K., Wang S. S., Megerle G. H., Ossip P. S., J. Am. Chem. Soc., 86, 3106 (1964). © 1964 by the American Chemical Society.

По отношению к иону бензилдиметилсульфония нуклеофильность феноксид-иона в три раза выше нуклеофильности гидроксид-иона, хотя по отношению к метилбромиду и иону триметилсульфония нуклеофильность первого несколько ниже. Такая инверсия относительной нуклеофильности объясняется комплексобразованием между феноксид-ионом и ионом бензилдиметилсульфония, которое стабилизирует переходное состояние. Метилбромид и ион триметилсульфония не дают π -комплексов с феноксидом, тогда как бензилдиметилсульфоний, напротив, их легко образует [12].

Имидазол катализирует обратимое трансаминирование аминифенилуксусной кислоты под действием пиридоксала в водных нейтральных растворах. Каталитическое действие имидазола связано с таутомерией между двумя иминами [альдимином (12.3) и кетимином (12.4) в уравнении (12.24)]:



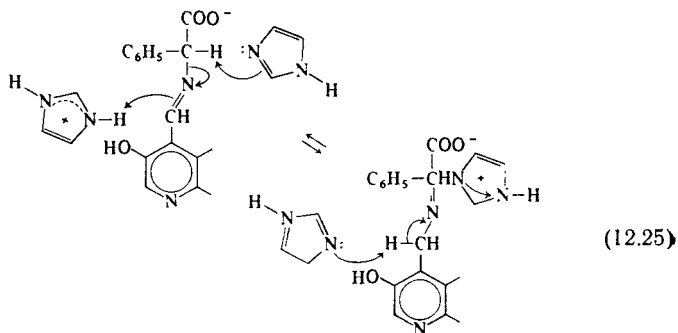
В этой каталитической реакции наибольший интерес представляет зависимость ее скорости (скорости образования промежуточного продукта 12.4 из аминокислоты и пиридоксала) от концентрации имидазола: при низких концентрациях последнего

Таблица 12.2. Относительные скорости реакций нуклеофильного замещения^a

Реакции	Относительные скорости
$\text{PhO}^- + \text{PhCH}_2\text{S} + \text{Me}_2$	3,4
$\text{HO}^- + \text{PhCH}_2\text{S} + \text{Me}_2$	1
$\text{PhO}^- + (\text{CH}_3)_3\text{S}^+$	0,5
$\text{HO}^- + (\text{CH}_3)_3\text{S}^+$	1
$\text{PhO}^- + \text{MeBr}$	0,7
$\text{HO}^- + \text{MeBr}$	1

^a Из работы: Swain C. G., Taylor L. J., J. Am. Chem. Soc., 84, 2456 (1962).
 © 1962 by the American Chemical Society.

скорость пропорциональна квадрату его общей концентрации, а при высоких скорость перестает зависеть от общей концентрации имидазола (рис. 12.6). Однако каталитическое действие морфолина и компонентов карбонатных буферных растворов проявляется только при высоких концентрациях катализаторов. На основании кинетических результатов сделан вывод о том, что эффективность имидазола как катализатора обусловлена его способностью образовывать комплексы с реагентами и промежуточными продуктами, как показано на схеме (12.25) и на рис. 12.6 [13].



Б. Комплексы алифатических углеводов

Агрегация алканов в водном растворе обусловлена главным образом тем, что она вызывает минимальное нарушение структурообразования молекул воды. Главной причиной низкой растворимости неполярных соединений в воде является наличие внутренней когезии в этом растворителе. Это означает, что именно вода заставляет углеводороды образовывать ассоциаты, а не взаимное их притяжение. Не следует, однако, думать, что диполи полярных углеводов не оказывают никакого дейст-

вия на агрегацию в водном растворе. В действительности они играют определенную роль.

Для того чтобы дать более количественное объяснение причин агрегации углеводов в растворе, рассмотрим термодинамические аспекты данного процесса. При солюбилизации неполярного вещества в воде прежде всего происходит разрыв связей между некоторыми молекулами воды, ведущих к образованию «полости» в растворителе. Этому процессу соответствует положительное значение ΔH . После того как молекула растворенного вещества займет полость, ее окружают молекулы воды таким образом, чтобы сделать оптимальным процесс образования водородных связей. В обычных условиях, т. е. в отсутствие растворенных веществ, молекула воды участвует в образовании четырех водородных связей. Этому способствует возможность молекул воды по-разному ориентироваться в пространстве. Но так как молекулы воды не образуют водородных связей с алканами, число возможных ориентаций, при которых молекулы воды реализуют полный набор водородных связей, несколько ниже, что приводит к уменьшению энтропии ΔS . Вода возле молекулы углеводорода становится еще более структурированной.

Следовательно, окружение углеводорода молекулами воды характеризуется положительным значением ΔH и отрицательным ΔS . Хотя создание «полости» в растворителе в принципе требует затраты энthalпии, следует учесть, что водородные связи все же образуются вокруг растворенного вещества, причем вода структурируется еще сильнее. В результате происходит почти полная компенсация потерь в энthalпии. Однако общее изменение свободной энергии в ходе всего процесса по-прежнему остается положительным вследствие отрицательной энтропии.

Представим себе ситуацию, при которой в водном растворе находится большое число молекул углеводорода. Их ассоциа-

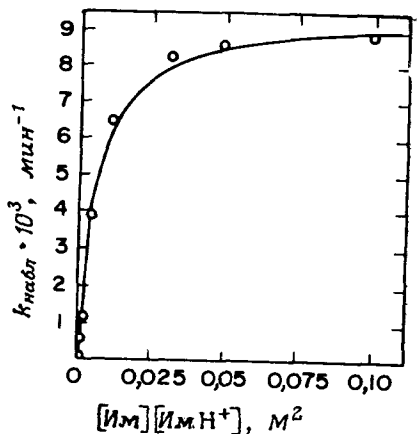


Рис. 12.6. Зависимость константы скорости образования промежуточного продукта 12.4 от произведения концентраций имидазола и иона имидазолия в реакции трансминирования под действием пиридоксала. Из работы: Bruce J. C., Topping R. M., J. Am. Chem. Soc., 85, 1488 (1963). © 1963 by the American Chemical Society.

ция должна приводить к «сбрасыванию шубы» из структурированной воды с высокой энтропией, окружающей каждую молекулу углеводорода. Этот процесс должен быть еще более благоприятным по сравнению с рассмотренным выше проникновением углеводорода в воду. Более того, если молекулы имеют подходящие диполи, то величина ΔH для их ассоциации будет отрицательной, а процесс в целом — энергетически более выгодным. Таким образом, на полуколичественном уровне удастся объяснить причины благоприятного взаимодействия между органическими молекулами в водном растворе.

В. Комплексы включения

Комплексы включения характеризуются высокими константами устойчивости, а также потенциально высокой стереоспецифичностью, так как при связывании реализуются множественные взаимодействия. При этом комплексы включения имеют много общего с ферментными комплексами. Поэтому представляется чрезвычайно важным подробно разобрать каталитические свойства комплексов включения.

Циклоамилозы. В 1891 г. из культуры *Bacillus macerans*, выращенной на богатой амилозой среде, выделена группа необычных невосстанавливающих олигосахаридов. Долгое время, однако, эти соединения не были структурно охарактеризованы. Позднее было показано, что они представляют собой циклические олигосахариды, содержащие от шести до двенадцати α -1,4-связанных остатков глюкозы [14] (рис. 12.7 и табл. 12.3).

В структурном аспекте наибольший интерес представляют тороидальная форма молекул, гидрофобная полость, внешняя поверхность и гидрофильные области (рис. 12.8). Благодаря отсутствию свободного вращения вокруг гликозидной связи, соединяющей фрагменты глюкозы, молекулы циклоамилозы представляют собой конические образования, а не правильные ци-

Таблица 12.3. Молекулярные размеры циклоамилоз^a

Циклоамилоза	Число остатков глюкозы	Размеры полости, Å	
		диаметр	глубина
Циклогексаамилоза (α)	6	4,5	6,7
Циклогептаамилоза (β)	7,0	7,0	7,0
Циклооктаамилоза (γ)	8	8,5	7,0

^a Из работы: Bender M. L., Komiyama M., Cyclodextrin Chemistry, Springer, Verlag, Berlin, 1978.

линдры. На более узкой части находятся 6-оксигруппы, а на более широкой — 2,3-гидроксигруппы. Рентгеноструктурные исследования позволили определить диаметр некоторых олигосахаридов (табл. 12.3).

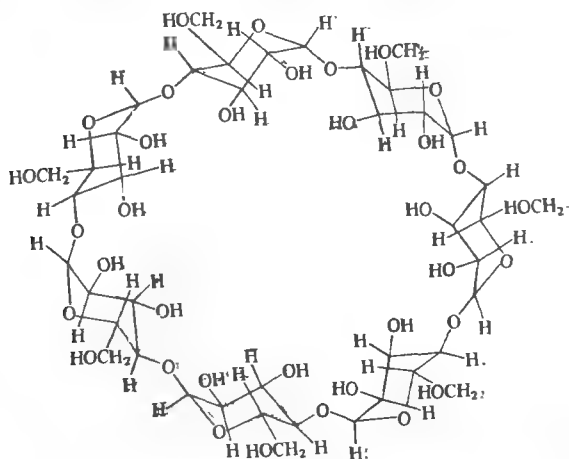


Рис. 12.7. Скелетная модель циклогептаамилозы.

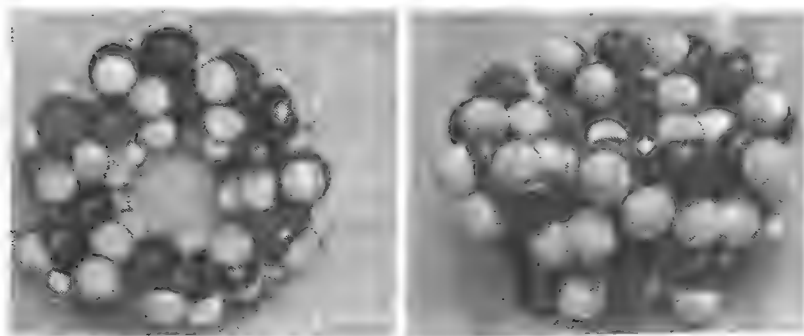


Рис. 12.8. Вид спереди и сбоку на пространственную модель циклогексаамилозы.

Самая примечательная особенность таких циклических олигосахаридов — это их способность координировать различные молекулы в своих полостях [4]. Координированные молекулы гостями разительно отличаются по своей природе: от маленьких молекул инертных газов до огромной молекулы ацилированного кофермента А. Устойчивость образующихся комплексов зависит

от природы «гостя» и «хозяина». Если субстрат слишком большой, то он просто не войдет в полость и, как следствие, не образует комплекса с циклоамилозой. Напротив, если субстрат

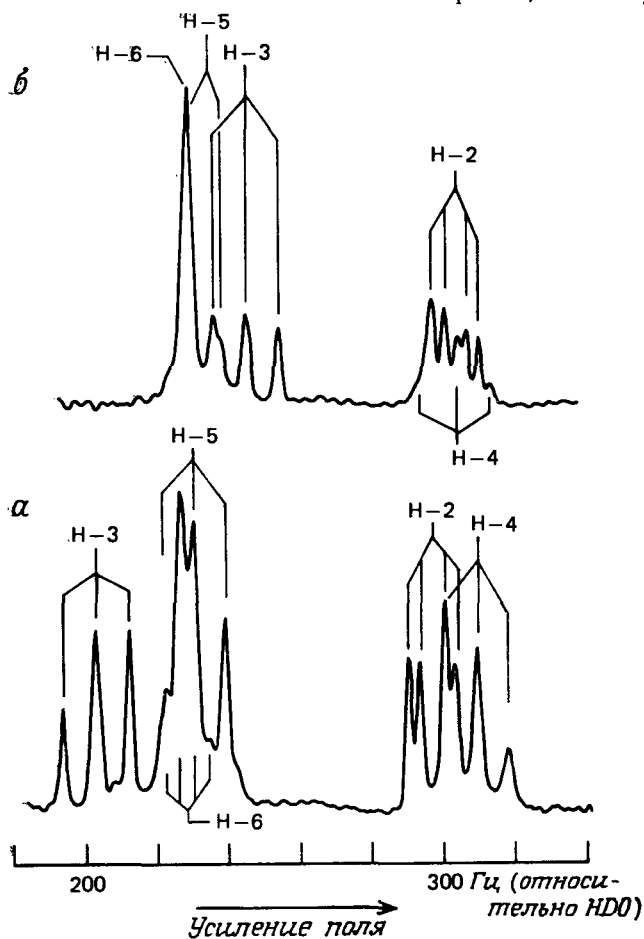


Рис. 12.9. Спектры ^1H ЯМР (250 МГц) 0,005 М циклогексаамилозы (а) и 0,005 М комплекса с *p*-нитрофенолятом натрия (б) в D_2O , рН обоих образцов 11 (фосфатный буфер). Разрешение спектров обоих образцов усилено вычислительным путем; спектр б представлен в меньшем масштабе по вертикальной оси. Из работы: Bergeron R. J., Rowan R., Bioorganic Chem., 5, 425 (1975).

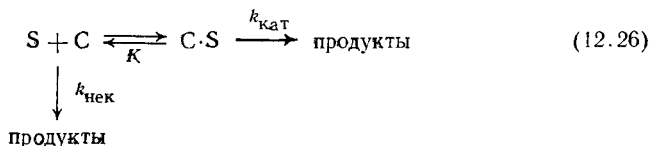
слишком маленький, то он пройдет сквозь полость и практически не будет связываться с циклоамилозой.

Рентгеноструктурные исследования показали, что молекула-гость действительно связывается в полости молекулы-хозяина

[8]. Однако потребовались дополнительные исследования, чтобы показать, что такая же ситуация реализуется и в растворе. Необходимая информация была получена методом ЯМР. В каждом фрагменте глюкозы метиновые протоны 3 и 5 направлены внутрь циклоамилозной полости, а метиновые протоны 2 и 4 направлены наружу. При комплексообразовании с ароматическими субстратами в спектрах ЯМР сильно сдвинуты сигналы только протонов 3 и 5, а не протонов 2 и 4. Это говорит о том, что протоны 3 и 5 расположены в магнитном поле ароматического π -электронного облака (рис. 12.9).

Сдвиг такого рода будет наблюдаться только тогда, когда ароматический субстрат действительно попадает в полость, причем в его ароматическом π -электронном облаке отсутствуют 6-метиленовые протоны циклогексаамилозы. Такая картина возможна только при частичном проникновении субстрата в полость молекулы.

Каталитическое действие циклоамилозы (C) проявляется при образовании с субстратом (S) комплекса включения. Следовательно, схему реакции можно представить в следующем виде:



Эта схема в общем идентична уравнению (12.17), но содержит дополнительный некаталитический маршрут реакции ($k_{\text{нек}}$). Справедливость данной схемы подтверждают следующие факты:

1. Скорость реакции не является линейной функцией концентрации циклоамилозы, а асимптотически приближается к предельному значению с ее ростом.
2. При добавлении органических субстратов происходит конкурентное ингибирование, которое является следствием конкурентного связывания в полости циклоамилозы.
3. Мономолекулярный аналог циклоамилоз — α -метилглюкозид — значительно слабее влияет на скорости реакций.

Уравнения типа (12.26) встречаются во многих ферментативных процессах. Константу скорости $k_{\text{кат}}$ и константу диссоциации комплекса $C \cdot S$ K , которая равна отношению k_{-1}/k_1 , можно определить графически методом Лайнуивера — Берка [уравнение (12.27)] при условии, что $[C]_0 \gg [S]_0$, где $[C]_0$ и $[S]_0$ — начальные концентрации циклоамилозы и субстрата соответственно. Зависимость $1/(k_{\text{набл}} - k_{\text{нек}})$ от $1/[C]_0$

$$\frac{1}{k_{\text{набл}} - k_{\text{нек}}} = \frac{K}{(k_{\text{кат}} - k_{\text{нек}})[C]_0} + \frac{1}{k_{\text{кат}} - k_{\text{нек}}} \quad (12.27)$$

позволяет определить значения $k_{\text{кат}}$ и K соответственно из отрезка, отсекаемого на оси ординат, и наклона. Если $[S]_0 \gg [C]_0$, то $[C]_0$ в уравнении (12.27) нужно просто заменить на $[S]_0$. На рис. 12.10 показаны типичные зависимости, иллюстрирующие применимость уравнения (12.27).

Реакции, катализируемые циклоамилозами и соответственно ферментами, проявляют ряд общих кинетических закономерностей.

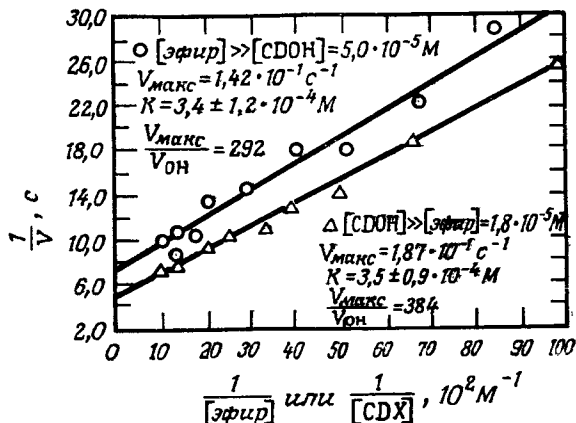


Рис. 12.10. Определение $k_{\text{кат}}$ и K в ходе катализируемого циклогептаамилозой гидролиза *м-трет*-бутилфенилацетата: $\circ$ [сложный эфир] $\gg$ [катализатор]; Δ [катализатор] $\gg$ [сложный эфир]; 10%-ный раствор ацетонитрила в воде, pH 10,6. Из работы: Bender M. L., Trans. NY Acad. Sci., 29, 301 (1967).

стей. Среди них эффекты насыщения, стереоспецифический катализ, а также образование комплексов между субстратом и катализатором и описанное выше конкурентное ингибирование. Все эти факты говорят о том, что циклоамилозы могут служить неплохими моделями ферментов.

Катализируемые циклоамилозами реакции удобно разделить на две категории:

1. Реакции, которые катализируются циклоамилозами посредством образования ковалентных промежуточных комплексов (ковалентный катализ).
2. Реакции, в которых циклоамилозы предоставляют свою полость в качестве неполярных или стерически ограничивающих областей без последующего образования каких-либо ковалентных промежуточных продуктов (нековалентный катализ).

В табл. 12.4 приведены катализируемые циклоамилозами реакции и указан тип катализа. Классическим примером катализируемой циклоамилозами реакции является гидролиз нитро-

Таблица 12.4. Реакции, ускоряемые циклоамилозами^а

Реакция	Субстрат	Катали- ческий эффект ^б	Тип ката- лиза ^в
Гидролиз сложных эфиров	Эфиры фенолов Эфиры миндальной кислоты	300 138	К НУ
Гидролиз амидов	Пенициллины N-Ацилимидазолы Ацетианилиды	89 50 16	К К К
Гидролиз органиофосфатов	Пирофосфаты Метилфосфонаты	>200 66,1	К К
Гидролиз карбонатов	Арилкарбонаты	7,45	К
Гидролиз сульфатов	Арилсульфаты	18,7	Н
Внутримолекулярная миграция ацила	2-Оксиметил-4-нитрофенилтриметилацетат	6	Н
Декарбосилирование	Цианоацетат-анионы α -Кетоацетат-анионы	44,2 3,95	Н Н
Окисление	α -Гидроксикетоны	3,3	Н

^а Из работы: Bender M. L., Komiyama M., Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin, 1978.

^б Отношение скорости катализируемой циклодекстрином реакции к скорости некатализируемой реакции.

^в К, Н и НУ означают: ковалентный катализ, нековалентный катализ и тип катализа не установлен.

фенилацетатов. В этом процессе *мета*- и *пара*-замещенные субстраты сильно различаются по реакционной способности, что отражают не электронные, а стерические эффекты. Поскольку при обычном щелочном гидролизе такие различия отсутствуют, следует заключить, что стерические ограничения возникают вследствие участия в процессе циклоамилозы.

В табл. 12.5 приведены значения параметров $k_{\text{кат}}$ и K , полученные графически, как показано на рис. 12.10. Константы связывания лежат в интервале от 10^{-2} до 10^{-3} М и мало отличаются от констант связывания, характеризующих некоторые ферменты. В средней колонке табл. 12.5 константы скорости нормированы на константы скорости некаталитического маршрута. В таком виде они показывают величины максимального ускорения реакций в присутствии циклоамилозы. Ускорения сильно различаются в зависимости от природы субстрата: так, например, в случае *n*-трет-бутилфенилацетата эффект составляет только 20%, а в случае *m*-трет-бутилфенилацетата — 260 раз. Этот пример лишний раз показывает специфичность катализа циклоамилозами по отношению к *мета*-замещенным субстратам, которая происходит из характера комплексообразования.

Таблица 12.5. Каталитические константы скорости и эффекты ускорения в катализируемых циклогексаамилозами реакциях гидролиза фенилацетатов^a

Ацетат	$k_{кат} \cdot 10^2, \text{с}^{-1}$	$k_{кат}/k_{не к}$	$K \cdot 10^3, \text{М}$
<i>n</i> -трет-Бутилфенил	0,075	1,2	7,7
<i>n</i> -Толил	0,26	4	14
о-Толил	1,4	37	48
Фенил	5,5	69	70
<i>m</i> -Хлорфенил	26	140	6
<i>m</i> -Толил	11	160	34
<i>m</i> -трет-Бутилфенил	13	260	2,0
3,5-Диметилфенил	14	250	20

^a Из работы: Bender M. L., Trans. NY Acad. Sci., 29, 301 (1967). 25 °C, 1,5%-ный (по объему) водный раствор ацетонитрила pH 10,6.

Дифференциация *мета*- и *пара*-замещенных фенилацетатов обусловлена характером связывания молекулы-гостя в полости молекулы-хозяина, и в частности характером связывания неполярной (углеводородной) части молекулы-гостя в полости молекулы-хозяина. При объяснении этого эффекта следует принимать во внимание следующее: 1) максимальная *мета/пара*-специфичность наблюдается для наиболее громоздких групп; 2) реакционная способность незамещенных субстратов занимает промежуточное положение между реакционными способностями *пара*- и *мета*-замещенных субстратов, причем *пара*-замещенные молекулы характеризуются отрицательной специфичностью, а *мета*-замещенные — положительной. Исходя из этих фактов, была предложена модель катализатора, показанная на рис. 12.11. В случае *пара*-замещенного эфира (небольшое ускорение) его сложноэфирная связь расположена на значительном расстоянии от каталитически активных групп циклоамилозы, тогда как в случае *мета*-замещенного эфира (большое ускорение) сложноэфирная связь находится вблизи вторичных гидроксигрупп, окружающих полость циклоамилозы. Следовательно, катализ должен обеспечиваться стереоспецифическим взаимодействием одного из гидроксильных циклоамилозы с карбонильной группой сложного эфира (стереоспецифическое связывание).

Гидроксигруппа ускоряет реакцию по механизму общего основного, общего кислотного или нуклеофильного катализа. Исследование гидролиза *m*-нитрофенилбензоата под действием циклогексаамилозы показало, что реакция идет по механизму нуклеофильного катализа. Если следить за ходом этой реакции спектрофотометрически при 390 нм, то можно увидеть быстрое выделение *m*-нитрофенола, заканчивающееся примерно через 20 с. В то же время при 245 нм можно наблюдать медленное

образование бензоат-иона, заканчивающееся через тысячи секунд. Следовательно, реакция идет в две стадии, и образование *м*-нитрофенола предшествует образованию бензоат-иона. Справедливость такого вывода подтверждена кинетическими экспериментами, которые показали, что скорости образования бензойной кислоты из *м*-трет-бутилфенил-, *м*-хлорфенил- и *м*-нитрофе-

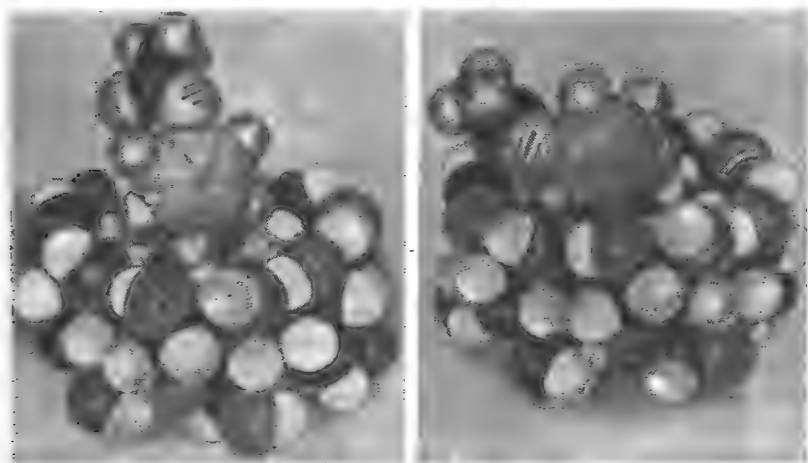
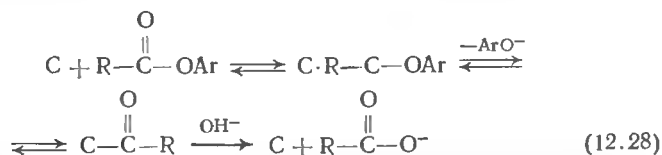


Рис. 12.11. Модели Полинга — Кори — Колтуна для комплекса α -циклодексаамилозы с *п*-трет-бутилфенилацетатом (слева) и α -циклодекстрина с *м*-трет-бутилфенилацетатом (справа). Из работы: Bender M. L., Trans. NY Acad. Sci., Series II, 29, No. 3, 301 (1967). © The New York Academy of Science.

нилбензоатов в присутствии циклоамилозы совпадают. Это говорит о том, что гидролиз включает образование общего промежуточного продукта, распад которого лимитирует скорость всего процесса. Можно, таким образом, полагать, что промежуточным продуктом является бензонилциклогексаамилоза, которая действительно была выделена в индивидуальном виде.

Механизм реакции под действием циклоамилозы (С) можно представить в виде



С формальной стороны этот маршрут аналогичен реакциям с участием химотрипсина и трипсина. И все прочие реакции в

Таблица 12.6. Кинетические факторы, контролирующие различие в скоростях образования *м-трет*-бутилфенола из *м-трет*-бутилфенилацетата под действием гидроксид-иона и циклогексаамилозы^а

Константа скорости реакции, катализируемой гидроксид-ионом	1,2 л/(моль·с)
Пересчет на константу скорости реакции алкоксид-иона с pK 12,1 (четырёхкратный эффект)	4,8 л/(моль·с)
Переход от межмолекулярной к внутримолекулярной реакции (10 М)	48 с ⁻¹
Экспериментально найденная константа скорости катализируемой циклогексаамилозой реакции $k_{кат}(\lim)$ ^б	13 с ⁻¹

^а Из работы: *Bender M. L., Trans. NY Acad. Sci., 29, 301 (1967). © New York Academy of Sciences.*

Предельное значение $k_{кат}$ отвечает полной ионизации гидроксильных групп циклогексаамилозы.

присутствии циклоамилоз, ускоряемые по механизму ковалентного катализа, идут по такой же или близкой схеме.

В гл. 10 утверждалось, что внутримолекулярный катализ обладает несомненными преимуществами по сравнению с межмолекулярным. Это утверждение можно лишний раз проверить, сопоставив внутрикомплексную реакцию с участием комплекса циклогексаамилоза-*м-трет*-бутилфенилацетат с соответствующей межмолекулярной реакцией с учетом нижней оценки ускорения при переводе межмолекулярной реакции во внутримолекулярный режим. Такой коэффициент (см. гл. 10) равен 10 М. Как видно из табл. 12.6, рассчитанная «внутрикомплексная» константа скорости (48 с⁻¹) удовлетворительно согласуется с экспериментально наблюдаемым значением $k_{кат}(\lim)$, равным 13 с⁻¹.

Рассмотренный пример показывает, что по крайней мере в этом случае разобранный в гл. 10 взаимосвязь между внутримолекулярными и межмолекулярными реакциями действительно имеет место для родственных внутрикомплексных и межмолекулярных реакций.

Как уже отмечалось, формальные схемы реакций в случае циклогексаамилозы и химотрипсина идентичны. В связи с этим интересно сопоставить каталитические константы скорости в обоих случаях с константами скорости щелочного гидролиза тех же субстратов. Необходимые для этого данные приведены в табл. 12.7. В каждом отдельном случае константа скорости второго порядка щелочного гидролиза сравнивается с каталитической константой скорости второго порядка, которая определяется как отношение $k_{кат}/K$ и представляет собой константу скорости при $[S]_0 \ll K$ (или $[E]_0 \ll K$). Численные значения показывают, что катализируемые циклоамилозой реакции идут в

$5 \cdot 10^3$ — 10^5 раз быстрее, чем щелочной гидролиз, а катализируемые химотрипсином реакции — в $3 \cdot 10^4$ — 10^6 раз быстрее, чем щелочной гидролиз. Из этого сопоставления можно сделать вывод, что катализируемые циклоамилозами реакции идут с примерно такой же скоростью, что и реакции, катализируемые химотрипсином, если за точку отсчета принять щелочной гидролиз одних и тех же субстратов. Следует, однако, отметить, что константы скорости в случае химотрипсина получены при pH 8, когда скорость максимальна, а в случае циклоамилоз константы скорости определены при pH 13, когда скорость этого процесса также максимальна. Следовательно, эти данные следует сопоставлять с известной осторожностью.

Таблица 12.7. Сравнение^а констант скорости второго порядка [в л/(моль·с)]

Циклоамилоза + м-трет-бутилфенилацетат		
α -Ц + м-трет-БФА ^д	$6,5 \cdot 10^3$	
OH^- + м-трет-БФА ^д	1,2	
α -Ц/ OH^-		$1,7 \cdot 10^3$
β -Ц + м-трет-БФА ^д	$3,1 \cdot 10^4$	
OH^- + м-трет-БФА ^д	1,2	
β -Ц/ OH^-		$2,5 \cdot 10^4$
Химотрипсин + субстраты		
Химотрипсин + АТрА ^б	12,6	
OH^- + АТрА	$3 \cdot 10^{-4}$	
Химотр/ OH^-		$4 \cdot 10^4$
Химотрипсин + АТрЭЭ ^в	$4 \cdot 10^5$	
OH^- + АТрЭЭ	0,61	
Химотр/ OH^-		$\sim 10^6$
Химотрипсин + АТиЭЭ ^г	$1,2 \cdot 10^4$	
OH^- + АТиЭЭ	0,45	
Химотр/ OH^-		$3 \cdot 10^4$

^а Из работы: Bender M. L., Trans. NY Acad. Sci., 29, 301 (1967). © The New York Academy of Sciences.

^б Ацетил-L-триптофанамид.

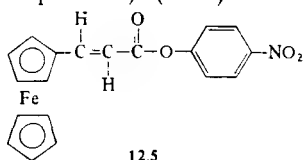
^в Этиловый эфир ацетил-L-триптофана.

^г Этиловый эфир ацетил-L-тирозина.

^д м-трет-Бутилфенилацетат.

Недавно было установлено, что циклоамилозы образуют комплексы не только в воде, но и в смесях диметилсульфоксид — вода. Это позволило значительно расширить круг органических субстратов, образующих комплексы с циклоамилозами и вступающих в каталитические реакции в их присутствии. В частности, было найдено, что в смеси диметилсульфоксид — вода (60/40 по объему) протекает очень быстрое ацилирование цик-

логептаамилозы под действием связанного *n*-нитрофенилферроценнамата (ферроценакрилата) (12.5):



В комплексе циклоамилозы и соединения 12.5 с циклоамилозой связана скорее ацильная группа соединения 12.5, а не уходящая группа субстрата. Скорость ацилирования циклогептаамилозы под действием соединения 12.5 возрастает в 750 000 раз и становится сопоставимой со скоростью ацилирования фермента химотрипсина под действием *n*-нитрофенилацетата. Значительно более высокая скорость активации соединения 12.5 циклоамилозой по сравнению со скоростью активации *м*-трет-бутилфенилацетата под действием циклогептаамилозы (260-кратное ускорение) обусловлено, по-видимому, структурной перестройкой комплекса при переходе от основного к переходному состоянию. Изучение молекулярных моделей показывает, что соединение 12.5 может трансформироваться в тетраэдрический промежуточный продукт с полным сохранением оптимальной геометрии для связывания в полости циклоамилозы. В случае *м*-трет-бутилфенилацетата столь благоприятная ситуация не реализуется и ароматическое кольцо частично выталкивается из полости катализатора [15].

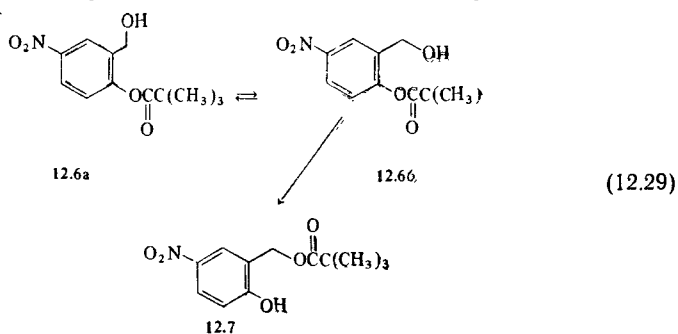
Катализ циклоамилозами не включает образования ковалентных промежуточных продуктов. Циклоамилозы просто предоставляют неполярную, стерически ограниченную полость для того или иного субстрата, причем полость можно рассматривать как новую среду, способную затормозить или ускорить химическую реакцию. Такой тип катализа называется нековалентным катализом. Формальная схема реакции для нековалентного катализа такая же, как и для ковалентного катализа [схема (12.28)], однако она не содержит ковалентно-связанных промежуточных продуктов.

Нековалентный катализ циклоамилозами объясняется двумя факторами: 1) микроскопическими эффектами растворителя вследствие неполярной природы полости циклоамилозы и 2) конформационными эффектами, возникающими при образовании комплексов включения. Водородные связи между субстратом и гидроксильными группами циклоамилозы можно рассматривать как составную часть микроскопических эффектов растворителя.

Так как полости циклоамилоз имеют строго ограниченные размеры, циклоамилозы более эффективно связывают одни

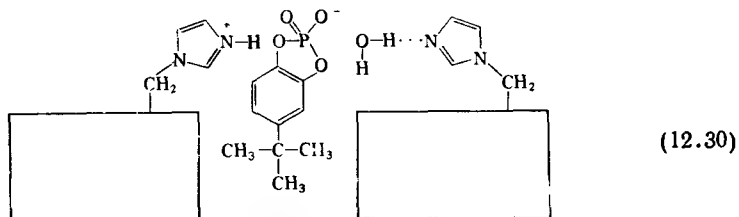
конформационные изомеры субстратов по сравнению с другими. Если при этом сильнее связывающийся конформер обладает более высокой реакционной способностью по сравнению с другими конформерами, то циклоамилозы ускоряют процесс; в противном случае происходит обратное.

Превращение соединения **12.6** в **12.7** в результате внутримолекулярной миграции ацильной группы ускоряется (в шесть раз) под действием циклогексаамилозы, причем движущей силой ускорения является конформационный эффект [схема (12.29)]. Реакция включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку гидроксильной группы на карбонильную группу, что более вероятно в случае конформера **12.6б**, а не **12.6а**. Ускорение циклоамилозой сопровождается повышением энтропии активации ($\Delta\Delta S^\ddagger = 4,3$ энтр. ед.), причем энтальпия активации при этом практически не меняется ($\Delta\Delta H^\ddagger = 0,2$ ккал/моль). Эти величины согласуются с уменьшением вращательной степени свободы. В результате часть свободной энергии, получаемой при образовании комплекса включения, расходуется на увеличение содержания более реакционноспособного изомера **12.6б**.

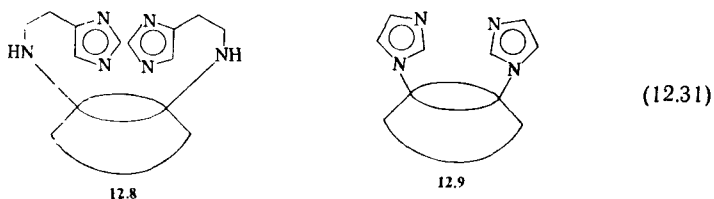


Циклоамилозы, модифицированные другими функциональными группами, также могут быть хорошими катализаторами, поскольку одновременно располагают центром связывания и каталитическим центром, созданным введением функциональных групп. Например, модифицированная двумя имидазольными группами циклогептаамилоза служит хорошей моделью фермента рибонуклеазы [16], так как имидазольные группы кооперативно действуют как общий кислотный катализатор (в кислотной форме) и как общий основной катализатор (в нейтральной форме) [16]. При гидролизе синтетического циклического фосфата под действием диимидазольного производного циклогексаамилозы [схема (12.30)] наблюдается колоколообразный профиль рН-зависимости скорости реакции (подобно ферменту рибонуклеазе), но в случае моноимидазольного производного катализатора рН-профиль имеет сигмоидальный вид.

Этот результат можно интерпретировать в рамках механизма, показанного на схеме (12.30). Здесь субстрат связывается в полости катализатора; один из имидазольных остатков действует как общее основание, а другой — как общая кислота.



Карбоангидраза представляет собой другой фермент, действие которого удается смоделировать с помощью производного циклоамилозы. Необходимо было создать соединение, которое связывало бы CO_2 , координировало ион цинка и вдобавок действовало как общее основание. Этим требованиям отвечают синтезированные бис(N-гистамино)циклогептаамилоза (12.8) и бис(N-имидазолил)циклогептаамилоза (12.9):



Комплексы 12.8 и 12.9 с ионом цинка осуществляли гидратацию диоксида углерода с более высокой скоростью, чем соответствующие соединения без циклоамилозного фрагмента. При этом, как видно из табл. 12.8, абсолютные каталитические константы скорости на много порядков ниже соответствующих констант ферментативных процессов.

Другим примером использования производных циклоамилозы для моделирования ферментативной активности служит искусственный фермент циклогептаамилоза-пиридоксамин [29]. В общем случае к циклоамилозе можно присоединить любой кофермент, причем первая контролирует связывание, а второй — каталитическую активность. В результате ковалентного присоединения пиридоксамина к циклогептаамилозе скорость каталитического превращения индолпириновинной кислоты в триптофан увеличивается в 200 раз по сравнению со скоростью этой же реакции в присутствии одного пиридоксамина.

Все приведенные примеры отчетливо показывают, что катализаторы на основе циклоамилоз могут функционировать напо-

Таблица 12.8. Скорости гидратации CO_2^b , катализируемой производными имидазола ($\text{pH } 7,5$ при 25°C)^a

Катализатор	10^{-3} M	Константа скорости второго порядка $k_{\text{кат}}$, л/(моль·с)
Имидазол	4,0	в
Гистамин	4,0	14,9
(Имидазол) $_2\text{Zn}^{\text{II}}$	2,0	2,0
10-Zn ^{II}	2,0	16,2
(Гистамин) $_2\text{Zn}^{\text{II}}$	2,0	57,9
9-Zn ^{II}	2,0	166
Карбоангидраза человека В ($k_{\text{кат}}/K_m$)	2,0	$1 \cdot 10^7$

^a Из работы: Tabushi I., Kuroda Y., Mochizuki A., J. Am. Chem. Soc., 102, 1152 (1980). © 1980 by the American Chemical Society.

^b Начальная концентрация CO_2 равна $1,25 \cdot 10^{-3} \text{ M}$.

^в Пренебрежимо мала.

добие искусственных ферментов с близкими к ферментам скоростями.

12.3.3. Полимерные комплексы

Так как ферментативные катализаторы представляют собой полимеры и многоточечно взаимодействуют со своими субстратами, полимерные катализаторы, способные к многоточечному взаимодействию со своими субстратами, также вызывают несомненный интерес.

Полимерные катализаторы обладают рядом преимуществ перед мономерными катализаторами, среди которых следует отметить следующие:

1. Локальная концентрация каталитически активных групп на полимере существенно выше, чем во всем объеме раствора. Следовательно, если субстрат связан с катализатором, то он должен быстрее превращаться в продукты по сравнению с реакцией в присутствии такого же количества катализатора, но равномерно распределенного по всему объему.
2. Высокая локальная концентрация каталитически активных групп может приводить к реализации полифункционального катализа, что существенно повышает эффективность катализа (гл. 11).
3. Электрическое поле полимерного катализатора может стабилизировать (дестабилизировать) переходное состояние или повышать (понижать) локальные концентрации заряженных частиц возле полимера за счет кулоновского взаимодействия.

4. Полимерный катализатор фиксирует наиболее благоприятное для катализа положение субстрата вследствие многоточечного взаимодействия субстрата и катализатора.

Важным фактором в катализе этого типа является неполярное связывание субстрата с полимером. Например, скорость гидролиза бутилацетата под действием гомогенного раствора полимерной сульфоновой кислоты в десять раз выше, чем под действием соляной кислоты той же концентрации. Если же вместо бутилацетата взять этилацетат, то каталитический эффект отсутствует.

Электростатические взаимодействия между субстратом и катализатором также ведут к связыванию. Растворимая в воде полистиролсульфокислота гидролизует 2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозидгидрохлорид и гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира крахмала соответственно в тридцать и двадцать раз быстрее, чем взятая в такой же концентрации соляная кислота. Причина специфичности в этом случае, по-видимому, одна — селективное связывание катионных субстратов с полимерным катализатором.

В отдельных случаях связывание субстрата с ионообменной смолой может быть следствием образования молекулярных π-комплексов. Скорость гидролиза пропилацетата монотонно снижается с увеличением содержания ионов серебра на сульфокислотной ионообменной смоле, а скорость гидролиза аллилацетата, напротив, проходит через максимум при увеличении концентрации ионов серебра на смоле. Двукратный выигрыш в скорости в случае гидролиза олефинового сложного эфира обусловлен увеличением его концентрации вблизи поверхности полимера.

Сольволиз отрицательно заряженных сложных эфиров нитрофенола в смеси этанол — вода эффективно катализируется частично протонированным поли(4-винилпиридином), активность которого существенно выше активности 4-пиколина, не протонированного полимера и полностью протонированного полимера. По отношению к нейтральному субстрату, 2,4-динитрофенилацетату, мономер представляется лучшим катализатором по сравнению с полимером, по-видимому, вследствие стерических факторов последнего. Однако активность полимера по отношению к анионному сложному эфиру, 3-нитро-4-ацетоксибензолсульфонат-иону, выше чем мономера, практически при всех степенях ионизации α (рис. 12.12) [17]. Каталитическая активность приближается к максимальной, когда полимер только частично протонирован (почти колоколообразный вид кривой указывает на то, что в этом случае необходимы как протонированные ионы пиридиния, так и свободные пиридиновые группировки). Свободные пиридиновые группировки выступают как

нуклеофильные катализаторы, а катионы пиридиния — как электростатические связующие агенты, повышающие локальную концентрацию анионного субстрата в области полимерной спирали. Асимметрия профиля зависимости константа скорости — степень протонирования α связана с неблагоприятной конфор-

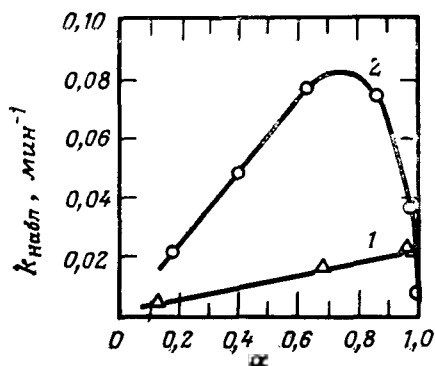


Рис. 12.12. Сольволиз 3-нитро-4-ацетоксибензолсульфоната калия, катализируемый 0,0157 М 4-пиколином (1) и 0,010 М поли(4-винилпиридином) (2). Из работы: *Leisinger R. L., Savereide T. J., J. Am. Chem. Soc., 84, 114 (1962)*. © 1962 by the American Chemical Society.

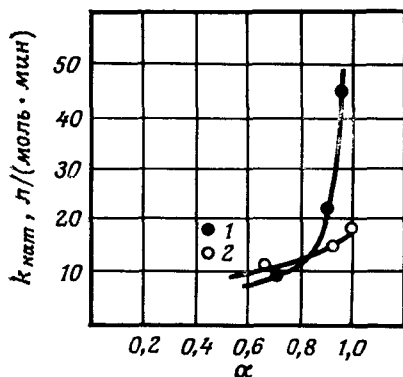
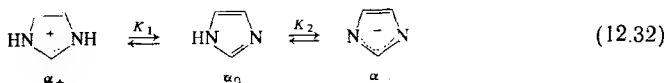


Рис. 12.13. Сольволиз *n*-нитрофенилацетата, катализируемый поли-4(5)-винилимидазолом (1) и имидазолом (2). Из работы: *Overberger C. G., Pierre T. St., Vorchheimer N., Lee J., Yaroslavsky S., J. Am. Chem. Soc., 87, 296 (1965)*. © 1965 by the American Chemical Society.

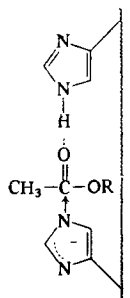
мационной перестройкой (по отношению к катализу) при повышении кислотности среды.

Полифункциональный катализ с участием двух функциональных групп в различных ионных состояниях реализуется при гидролизе *n*-нитрофенилацетата под действием поли-4(5)-винилимидазола при высоких значениях pH. Реакция имеет первый порядок по полимерному катализатору. Имидазолильные группы могут находиться в трех формах: катионной, нейтральной и анионной [схема (12.32)]. Как показано на рис. 12.13, константа

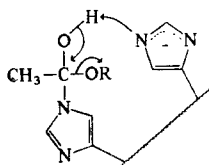


скорости катализируемого полимерным катализатором гидролиза возрастает экспоненциально с ростом доли нейтральных и анионных частей α , в то же время константа скорости катализируемого мономерным имидазолом гидролиза возрастает при этом только линейно. Этот эффект связан с кооперацией (поли-

функциональным катализом, гл. 11) нейтральной имидазолильной и анионной имидазолильной группировок, которые на полимере располагаются рядом друг с другом. Нейтральные имидазолильные группировки могут облегчать атаку анионов, проявляя слабые кислотные свойства (12.10). Однако более вероятной представляется иная схема процесса, в соответствии с которой нейтральный имидазол при содействии анионов, действующих как общие основания, выступает в качестве нуклеофила (12.11) [18].



12.10



12.11

(12.33)

Кооперативное действие двух функциональных групп проявляется в катализе сополимерами. При высоких значениях pH сополимер 4(5)-винилимидазола и *п*-винилфенола по каталитической активности в реакции с *п*-нитрофенилацетатом существенно превосходит любые мономерные и полимерные аналоги, табл. 12.9. Этот эффект приписывают действию бифункциональных катализаторов имидазола и феноксид-иона. Один из возможных механизмов процесса включает нуклеофильную атаку имидазола на субстрат с последующим взаимодействием феноксид-иона, реагирующего как общее основание, с тетраэдри-

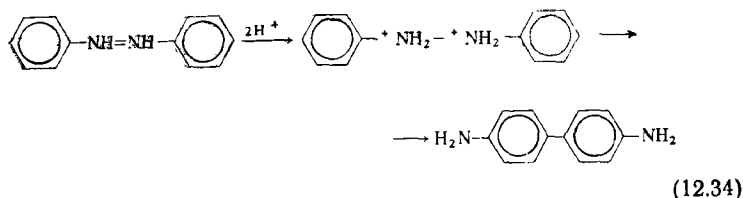
Таблица 12.9. Константы скорости первого порядка
сольволиза *п*-нитрофенилацетата^a

pH	$k_{\text{набл}} \cdot 10^4, \text{ мин}^{-1}$		
	сополимер 4(5)-винилимидазола и <i>п</i> -винилфенола	полн-4(5)-винилимидазол	имидазол
7,4	3,0	2,1	2,6
8,2	5,1	3,0	2,4
9,1	28,6	3,2	2,7

Из работы: Overberger C. G., Salamone J. C., Yaroslavsky S., J. Am. Chem. Soc., 89, 6231 (1967). В 80%-ном водном этаноле, $I=0,02 \text{ M}$.

ческим промежуточным продуктом 12.11. Значительные ускорения также наблюдаются при катализе сополимером 4(5)-винилимидазола и винилового спирта.

Электрическое поле в зоне действия полимерного катализатора также оказывает определенное влияние. В бензидиновой перегруппировке гидразобензола анионный полимер — полистиролсульфокислота — примерно в десять раз эффективнее соляной и бензолсульфокислоты. Реакция протекает как показано ниже на схеме:



Эффект ускорения анионным полимерным катализатором обусловлен повышением локальной концентрации монопротонированного гидразобензола и протонов вблизи полимера вследствие электростатического притяжения.

Сильное каталитическое действие проявляет синтетический полимер на основе водорастворимого полиэтиленimina (ПЭИ), который содержит привитые додецильные и метиленимидазольные группировки. Этот полимер катализирует гидролиз неполярного *n*-нитрофенилкапроата. Растворимость в воде полимерного катализатора важна при использовании неполярного субстрата, так как при этом прочность связывания между субстратом и полимерным катализатором можно варьировать прививкой к последнему неполярных групп. Графики зависимости концентрации сложного эфира от времени соответствуют двухстадийному процессу, как и в случае гидролиза ферментом химо-

Таблица 12.10. Относительная эффективность различных катализаторов гидролиза *n*-нитрофенилкапроата^а

Катализатор	Каталитическая константа <i>k</i> , л/(моль·мин)
Имдазол	10
α -Химотрипсин	10 000
ПЭИ-Д(10%)—Им(15%) ^б	2 700

^а Из работы: Klotz I. M., Royer G. P., Scarpa I. S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68, 263 (1971). Субстратом первых двух реакций является *n*-нитрофенилацетат при pH около 7.

^б Д — додецильная группа, Им — метиленимидазольная группа.

лами не в состоянии обеспечить специфический и эффективный катализ. Поэтому нужно каким-либо образом направить процесс в необходимое русло, химически обеспечив стереоспецифическое комплексобразование. Одновременно с этим потеря поступательной энтропии субстратом при связывании двух молекул в одно целое должна компенсироваться одним из описанных выше способов. Если образующийся комплекс характеризуется не только прочностью, но и правильной стереоориентацией катализатора и субстрата, тогда благоприятная энтропия активации, связанная с внутримолекулярным характером реакции, и благоприятная энтропия активации каталитического маршрута совместно обеспечат общую эффективность катализа, а стереохимия, кроме того, — специфичность. Это и есть «два кита» катализа.

12.3.4. Мицеллярные комплексы

Мицеллярный катализ оказывает сильное влияние на скорости реакций. Мицеллы — это агрегаты с большим содержанием молекул мыла или детергента, довольно рыхло связанные преимущественно за счет гидрофобных (неполярных) взаимодействий. При увеличении концентрации детергента в водном растворе происходит постепенное изменение физико-химических свойств раствора: поверхностного натяжения, плотности, pH и электропроводности. Однако наступает такой момент, когда изменения перестают быть плавными и при небольшом увеличении концентрации детергента какое-либо из свойств раствора резко меняется. Концентрация детергента, при которой наступает такой скачок, называется критической концентрацией мицеллообразования (ККМ). Мицеллы обычно образуются в водном растворе; полярные и неполярные группы находятся соответственно на поверхности и внутри мицелл. Известны и обращенные мицеллы, т. е. агрегаты поверхностно-активных веществ в неполярных растворителях, в которых полярные и неполярные группы расположены соответственно внутри и на поверхности мицелл. За счет неполярных взаимодействий мицеллы связывают множество органических субстратов, что приводит к ускорению химических реакций (или порой к их замедлению). Катализируемые мицеллами реакции обычно протекают на поверхности мицелл. Более того, мицеллярный катализ носит определенные «ферментоподобные» черты; например, кинетика мицеллярных процессов подчиняется уравнению Михаэлиса — Ментен*, и катализ характеризуется заметной стереоспецифичностью. Все это указывает на то, что мицеллы можно использовать для моделирования ферментативного катализа [22].

* См. предисловие редактора. — *Прим. перев.*

Если реагент или реагенты входят внутрь мицеллы или располагаются на ее поверхности, то на скорость реакции могут влиять по крайней мере три фактора: 1) сближение, 2) электростатические эффекты и 3) эффекты микросреды. Сближение проявляется при концентрировании или разбавлении реагентов вследствие их включения в мицеллярную фазу. На скорости реакций могут также влиять изменения стабильности либо реагентов, либо переходных состояний из-за электростатических эффектов, обусловленных зарядом мицеллы, или контактных взаимодействий с составляющими мицеллу молекулами.

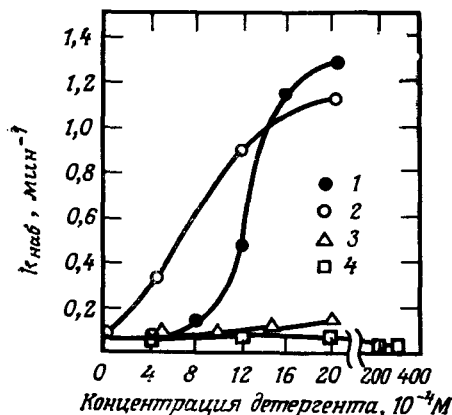


Рис. 12.14. Зависимость константы скорости первого порядка гидролиза метил-о-бензоата в водном растворе при 25°C и pH 4,76 от концентрации лаурилсульфата натрия (1), олеилсульфата натрия (2), гептадецилсульфата натрия (3), цетилтриметиламмонийбромид (4). Из работы: Behme M. T. A., Fulington J. G., Noel R., Cordes E. H., J. Am. Chem. Soc., 87, 266 (1965).

ных органических молекул с катионными реагентами, но замедляют реакции нейтральных органических молекул с анионными реагентами. Удивительно, что это правило выполняется для огромного числа реакций. Например, катионный детергент цетилтриметиламмонийбромид (ЦТАБ) ускоряет реакции некоторых красителей с гидроксид-ионом в четыре — пятьдесят раз, а щелочной гидролиз *n*-нитрофенилгексаноата — почти в пять раз. Однако гидролиз (кислотный) метил-о-бензоата ингибируется ЦТАБ, рис. 12.14. В то же время такие анионные детергенты, как лаурилсульфат натрия (NaLS) или олеилсульфат натрия (NaOS), ускоряют кислотный гидролиз метил-о-бензоата (рис. 12.14), причем каталитический эффект достигает восьмидесяти раз [23].

В области концентраций ниже критической концентрации мицеллообразования для NaLS (0,0016 M) (на рис. 12.14 не

агентов, либо переходных состояний из-за электростатических эффектов, обусловленных зарядом мицеллы, или контактных взаимодействий с составляющими мицеллу молекулами.

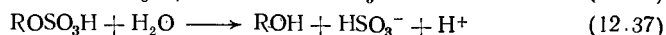
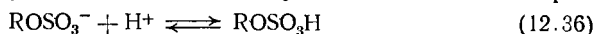
По поводу электростатических эффектов в мицеллах можно сделать следующие обобщения. Катионные мицеллы детергентов ускоряют реакции нейтральных органических молекул с анионными реагентами, но замедляют реакции нейтральных органических молекул с катионными реагентами. С другой стороны, анионные мицеллы детергентов ускоряют реакции нейтральных

показана) константа скорости гидролиза метил-*о*-бензоата пропорциональна концентрации детергента в четвертой степени и возрастает очень слабо при увеличении концентрации детергента. В этой области концентраций NaLS существует, по-видимому, в мономерной форме. Высокая чувствительность скорости реакции к концентрации детергента указывает на то, что субстрат индуцирует образование мицелл, в которых соотношение NaLS : субстрат составляет 4 : 1.

Щелочной гидролиз метил-1-нафтоата в 50%-ном водном диоксane зависит как от природы растворителя, так и от электростатических факторов. Если проводить реакцию в присутствии лаурилтриметиламмонийхлорида, то ее скорость несколько увеличивается, но в присутствии лаурилсульфата натрия, напротив, сильно падает. Рассмотрим сначала, какое действие оказывает природа углеводородного радикала. В системе метил-1-нафтоат — углеводород вероятность обнаружить углеводород в непосредственной близости от сложного эфира значительно выше соответствующей мольной доли. Следовательно, микроскопическое окружение сложного эфира в присутствии углеводорода гораздо менее полярно, чем в его отсутствие. Иными словами, диэлектрическая проницаемость микроокружения ниже. Можно ожидать, что в таких условиях гидроксид-ион будет атаковать сложный эфир с меньшей эффективностью. В том случае, если добавленный углеводород несет электрический заряд, то распределение молекул растворителя не изменится, и, следовательно, вновь сложноэфирный субстрат будет окружать среда с пониженной диэлектрической проницаемостью. Электрический заряд молекулы детергента также должен оказывать влияние на характер реакции: отрицательный заряд будет отталкивать, а положительный — притягивать гидроксид-ион. Таким образом, в случае солей органических анионов эффект окружения и электростатический эффект действуют в одном направлении, вызывая сильное ингибирование, а в случае солей органических катионов эффект окружения и электростатический эффект действуют в разных направлениях, что приводит к некоторому увеличению скорости реакции, если последний эффект доминирует над первым.

Влияние структуры субстрата становится ясным при исследовании зависимости скорости реакции от способа взаимодействия субстрата с мицеллами. Например, бромид цетилтриметиламмония сильнее «разгоняет» гидролиз *п*-нитрофенилгептаноата, чем *п*-нитрофенилацетата, вследствие лучшего связывания первого эфира с мицеллой. По той же причине гидролиз этил-*о*-валерата и этил-*о*-пропионата ускоряется в присутствии лаурилсульфата натрия, но скорость гидролиза этил-*о*-формата от его концентрации не зависит [23].

Влияние структуры прекрасно иллюстрируют константы скорости кислотного гидролиза алкилсульфатов с нормальной цепью, приведенные в табл. 12.11. Катализируемый кислотой гидролиз включает предравновесное протонирование сульфатной группы с последующей атакой молекулы воды на атом серы:



Если низшие эфиры (от метилового до амилового) имеют практически одинаковые константы скорости гидролиза, то скорость

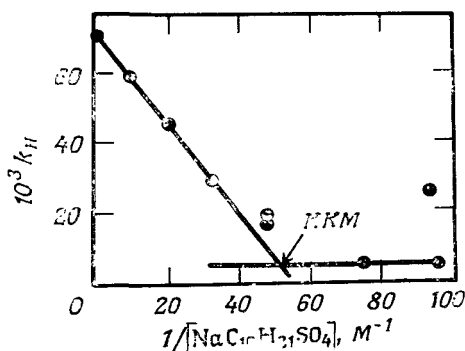


Рис. 12.15. Зависимость константы скорости k_H при 90 °С для децилсульфата натрия от его обратной концентрации; горизонтальная линия соответствует значению k_H для амилсульфата натрия при тех же условиях ($I=0,51$, $[\text{HClO}_4]=0,02$ М). Из работы: Kurz J. L., J. Phys. Chem., **66**, 2239 (1962). © 1962 by the American Chemical Society.

гидролиза высших эфиров (от децилового до октадецилового) сильно увеличивается с ростом длины углеводородной цепи. Дело в том, что высшие эфиры образуют мицеллы. Отрицательный потенциал на поверхности мицеллы приводит к увеличению основных свойств сульфогрупп [уравнение (12.36)]. При концентрациях децилсульфата натрия ниже ККМ константа скорости его гидролиза не зависит от концентрации субстрата и равна константе скорости гидролиза амилсульфата натрия [24].

Но выше ККМ константа скорости гидролиза резко возрастает (рис. 12.15).

Таблица 12.11. Константы скорости кислотного гидролиза некоторых алкилсульфатов натрия^a

Алкильная группа	$k_H \cdot 10^5$, л/(моль·с)	Алкильная группа	$k_H \cdot 10^5$, л/(моль·с)
Метильная	5	Додецильная	198
Этильная	5	Тетрадецильная	280
Амильная	5,25	Гексадецильная	347
Децильная	41	Октадецильная	505

^a Из работы: Kurz J. L., J. Phys. Chem., **66**, 2239 (1962). © 1962 by the American Chemical Society. 90 °С, [алкилсульфат натрия]=[HClO₄]=0,04 М.

Катализ в обращенных мицеллах обсуждается в обзоре Фендлер и Фендлера [25]. Поистине громадные эффекты ускорения были получены в полярной полости, например при аквации трис(оксалато)хром(III)-аниона в бензоле в обращенных мицеллах карбоксилатов алкиламмония. Поведение ионов металлов в обращенных мицеллах интенсивно исследуется, поскольку в ферментативных превращениях эти ионы играют далеко не последнюю роль [23].

12.4. Модели ферментов, основанные на комплексообразовании

Ковалентные комплексы чрезвычайно важны с точки зрения химии, но с точки зрения энзимологии они не столь интересны. Наиболее «ферментоподобными» являются нековалентные комплексы, как, например, комплексы, образуемые циклоамилозой. Циклоамилозы и их производные прекрасно моделируют такие ферменты, как химотрипсин, рибонуклеазу, трансаминазу [27] и карбоангидразу [28]. Высокие каталитические свойства проявляют полимерные комплексы. Показано, что скорости реакций в обращенных мицеллах приближаются к ферментативным [25]. Очевидно, что катализ, движущей силой которого выступает комплексообразование, будет интенсивно исследоваться в ближайшие годы.

Одна из самых интересных проблем химии на ближайшее будущее — это синтез органических модельных ферментов, способных стереоспецифически катализировать реакции и обеспечивать еще более высокие скорости реакции, чем природные ферменты [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Reuben J.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **68**, 563 (1971).
2. *Klotz I. M.*, J. Chem. Educ., **53**, 159 (1976).
3. *Page M. I., Jencks W. P.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **68**, 1678 (1971).
4. *Klotz I. M.*, Science, **128**, 815 (1958).
5. *Bender M. L., Silver M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4589 (1962).
6. *Capon B., Capon R.*, J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1965**, 502.
7. *Franzen V.*, Chem. Ber., **88**, **1955**, 1361.
8. *Fuller E. J.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1777 (1963).
9. *Letsinger R. L., Dandegaonker S., Vulo W. J., Morrison J. D.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2223 (1963).
10. *Menger F. M., Bender M. L.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 131 (1966).
11. *Colter A. K., Wang S. S., Megerle G. H., Ossip P. S.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3106 (1974).
12. *Swain C. G., Taylor L. J.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2456 (1962).
13. *Bruice T. C., Topping R. M.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1488 (1963).
14. *Bender M. L., Komiyama M.*, Cyclodextrin Chemistry, Springer Verlag, Berlin, 1978.
15. *Czarniecki M. F., Breslow R.*, J. Am. Chem. Soc., **100**, 7771 (1978).

16. Breslow R., Czarniecki M. C., Emert J., Hamaguchi H., J. Am. Chem. Soc., **102**, 762 (1980).
17. Letsinger R. L., Saveride T. J., J. Am. Chem. Soc., **84**, 114 (1962).
18. Overberger C. G., Pierre T. St., Vorchheimer N., Lee J., Yaroslavsky S., J. Am. Chem. Soc., **87**, 296 (1965).
19. Klotz I. M., Royer G. P., Scarpa I. S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **68**, 263 (1971).
20. Breslow R. in Biomimetic Chemistry, Dolphin D., McKenna C., Murakami Y., Tabushi I., Eds., Advances in Chemistry Series, Washington, No. 191, 1980, p. 1.
21. Wulff G. et al., Makromol. Chem., **178**, 2799 (1977).
22. Nagy J. B. in Solution Behavior of Surfactants, Theoretical and Practical Aspects, Mittal K. L., Fendler E. J., Eds., Vol. 2, Plenum Press, New York, 1982, p. 760.
23. Behme M. T. A., Fullington J. G., Noel R., Cordes E. H., J. Am. Chem. Soc., **87**, 266 (1965).
24. Kurz J. L., J. Phys. Chem., **66**, 2239 (1962).
25. Fendler J. H., Fendler E., Catalysis in Micellar and Macromolecular Reactions, Academic Press, New York, 1975.
26. Westheimer F. H., Speech at Inauguration of Center on Bioinorganic and Bioorganic Chemistry, University of Chicago, 1982.
27. Breslow R., Ezanich H. W., J. Am. Chem. Soc., **105**, 1390 (1983).
28. Breslow R., Chem. Brit., **19**, 126 (1983).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Активационная энтальпия и энтропия** 244, 266, 273, 274, 293—297, 303, 314, 329
- Активированный комплекс** 298, 300, 301
время жизни 299
концентрация 299—302
- Алкогольдегидрогеназа** 188
модель 229, 245
- Аминооксидазы модель** 293
- Анализ продуктов** 114, 159
- Апротонный растворитель** 82, 83, 190, 289, 312
перенос протона в 36—38
- Ароматическое гидроксילирование** 237—239
- Ацелирование** 11
- Ацила перенос** 212
- Ацилхимотрипсина модель** 259
- Биотина модель** 210
- Бренстеда уравнение** 28—29, 88—97, 155, 171, 176, 177, 287
отклонении от 90, 110, 133, 287
 α -параметр 94—97, 121, 134
 β -параметр 94—97, 121, 134, 286
- Галогенирование** 13, 81, 85, 125, 171, 224, 282
- Гаммета**
уравнение 155
параметр σ 177
- Гидратация** 90, 254, 281, 282, 331
- Гидрида перенос** 245, 307
- Гидроксиметилазы модель** 283
- Гидролиз см. Сольволиз**
- Дебая — Хюккеля теория** 40, 41
- Дегидратация** 281
- Дедейтерирование** 171, 285
- Декарбоксилаза** 146—147
- Декарбоксилирование** 170, 172—174, 183—184, 200—208, 221, 323
- Диоксида углерода перенос** 209
- Диолдегидратаза** 196
- Пифузной контролируемая реакция** 90, 109, 119, 122, 249, 267
- Диэлектрическая проницаемость** 46—49
- Енолизация** 170, 248
- Жесткая кислота** 156, 157, 159, 180
- Жесткое основание** 156, 157, 159, 180
- Зандмейера реакция** 237
- Изомеризация** 197
- Изотопный эффект** 98—100, 113, 121, 127
дейтерия оксид как растворитель 113, 124, 143, 159, 259, 266, 283
- Имидазол** 203
- Имидазолий** 203
- Ингибирование**
ацетат-ионом 165
водой 309
детергентами 339
имидазолом 313
ионом металла 227
 π -комплексобразованием 313
конкурентное 321
кофеином 313
ксантином 313
углеводородом 339
этиленгликолем 309
этилендиаминтетрауксусной кислотой 293
- Ингибитор** 300
- Карбоангидразы модель** 240, 330
- Карбокислоты** 27, 37
- Карбоксилирование** 209
- Карбоксипептидазы А модель** 229
- Карбооснования** 37
- Катализ**
асимметрический 152, 153, 169, 204, 211, 286
внутримолекулярный
ацила миграция 323, 329
лактонизации 275—277
нуклеофильно-электрофильный алкилтиогруппой 264
— алкоксильной группой 264
— амидной группой 267—269
— аминогруппой 265, 266

- — галогенидной группой 265
- — гидроксильной группой 269, 270, 304, 306, 328
- — карбоксильной группой 260—263
- общий кислотно-основной аминокислотной группой 287
- — гидроксильной группой 256—258, 291
- — имидазольной группой 258—260
- — карбоксильной группой 245—255
- — фенолят-ионом 308
- — фосфорной кислотой 255—256
- сравнение с межмолекулярным катализом 271—275
- кинетика 18
- комплексобразованием 297—341
 - включения комплекс 318—331
 - кинетика 311, 321—324
 - ковалентный комплекс 304—310
 - конкурентное ингибирование 322
 - концентрационный профиль 299—303
 - мицеллярный комплекс 304—310
 - л-молекулярный комплекс 313—316
 - нековалентный комплекс 310—341
 - неполярный комплекс 316—318
 - полимерный комплекс 331—337
 - теория 298—304
 - циклоамидозный комплекс 318—331
- мицеллярный 193, 337—341
- нуклеофильный 154—180
- общий кислотно-основной
 - в апротонном растворителе 312
 - органической реакции 85—136
 - ферментативной реакции 137—153
- взаимосвязь с нуклеофильным катализом 104—114
- — специфическим катализом 100—102
- механизм 102—104
- принудительный 119—125
- окружением 39—55
- определение 8—13
- под действием альдегида 182
- — амина
 - — — вторичного 170—172, 281, 305—306
 - — — первичного 170—172, 287, 306—307
 - — — третичного 164—166, 266, 274, 281, 291
- — аминотиола 307
- — аммония 170
- — анилина 170, 171
- — антрацена 314
- — бензамидина 287
- — бензимидазола см. Имидазол
- — борат-иона 309
- — воды 23, 249, 257
- — галогена 182
- — галогенида металла 181, 182
- — галогенид-иона 23, 159—161
- — гидроксид-иона 23, 56—84, 176—180, 254, 257, 258, 269, 305, 315
- — о-гидроксипиридина 287, 290
- — гидроксония 56—84, 254, 264
- — гипохлорита 163, 164
- — диамина 286, 287
- — имидазола 23, 166—169, 177—179, 202, 265, 266, 273, 282, 283, 306, 315—317, 330, 333, 334
- — иона металла 45, 202, 213, 220—246, 284
- — карбоновой кислоты 162, 289
- — крезол-пиридиновой смеси 280
- — о-меркаптобензойной кислоты 308
- — пептида 167
- — пиридина 164—166, 332
- — пиридин-N-оксида 169
- — пиридоксала 315
- — пирокатехина 286, 308
- — полимерного катализатора 331—337
- — спирта 176
- — сульфгидрильной группы 176
- — тиазолия 172—176
- — фенантрена 314
- — ферментного нуклеофила 176
- — электрофила 183
- — фосфат-иона 163
- — хинолинборной кислоты 309
- — хлорной кислоты 160
- — цианид-иона 172—176
- — циклоамлозы 318—331
- полифункциональный 279—296
 - бифункциональным катализатором 285—293
 - в ферменте 203
 - обнаружение 293—296
 - специфический 79, 80, 339
 - взаимосвязь с общим катализом 100—102
- Катализатор
 - бифункциональный 123, 308, 309

- межфазный 54
полимерный 331—337
модифицированный поли(этилен-
мин) (снизим) 336
поли(4-винилпиридин) 332
поли(стиролсульфокислота) 332
сополимер 4(5)-винилимидазола
и 4-винилфенола 333—334
частично алкилированный по-
ли(4-винилпиридин) 334
энантиомерная селективность 336
электростатические взаимодейст-
вия 333, 335
суперкислотный 233—235
трехфазный 54
Катализатор-субстратный комплекс
297
константа связывания 313, 321, 322
полимерного катализатора 331—
337
циклоамилозы 318—331
Кетонизация 282
Кинетика с насыщением 20, 230; *см.*
также Михаэлиса — Ментен кине-
тика
**Кинетически неразличимые механиз-
мы** 228, 249, 252, 279, 282
Кислотно-катализируемая реакция 68,
76
Кислотность 58—61
функция H_0 60
функция H_R 60
Ковалентный комплекс (аддукт)
амин 306, 307
борной кислоты 309
глюкозы 288—289
карбонильного соединения 304—
306
сложного эфира 290, 307—310
фосфорильного соединения 286
**Ковалентный флаavin-папаиновый
комплекс** (полусинтетический фер-
мент) 194
**Компенсационный эффект между эн-
тальпией и энтропией активации**
295
Комплекс с переносом заряда 313,
314
Конденсация
альдольная 82, 170, 175, 225
ациллоновая 172—174
Клайзена 81
Кневенагеля 170
Михаэля 81, 170
Перкина 81
Конфигурации инверсия 309
Кооперативность 329, 333—335
Кофермент
S-аденозилметионин 210—212
аскорбиновая кислота (витамин C)
197—199
биотин 209, 210
витамины A, D, E, K 216—218
глутатион 215, 216, 307
кобаламин, кобамид (витамин B₁₂)
195—197
кофермент A 212, 213
неокислительно-восстановитель-
ный 199—218
окислительно-восстановительный
186—199
пиридоксаль 202
пиридоксальфосфат (витамин B₆)
200—208, 284
пиридоксамин 201, 205
пиримидинфосфат 214, 215
пурифосфат 213, 214
тетрагидрофолиевая кислота 208—
209, 283
феридоксин 198, 199
флавин 190—195
NAD 188, 189
Криптанд 83
**Критическая концентрация мицелло-
образования (ККМ)** 337, 338, 340

Лайнуивера — Берка график 321
 β -Лактамазы модель 230
Лаурилсульфат натрия 338, 339
Лизоцим 151, 152
Линейность свободных энергий 223
Липоамиддегидрогеназа 192

Маркуса теория 133, 134
Мейервейна реакция 237
Метила перенос 210
Механизм реакции 142—152
Мечение изотопами 162, 174, 189, 196,
211, 250, 263, 307
Микроскопической обратимости прин-
цип 16, 262
Михаэлиса — Ментен кинетика 19,
311, 312, 337
Мутаротация 44, 85, 280, 287, 288
Мягкие кислоты 156—158, 180, 181
основания 156—158

Непродуктивный комплекс 274, 298,
311, 313
Нитрование 72
Нуклеофильная реакция 51, 112, 113,

- 166, 167
Нуклеофильность 155—159, 166, 167, 314
- Общего иона эффект 159
Окисление 323
Окислительно-восстановительных ферментов, содержащих NADH, модель 190, 191
Оксидаза молочной кислоты 191
Олеилсульфат натрия 338, 339
Орбитальное управление 275—277
Ориентационный эффект 275—277
Основность 60—65
 функции H_- 60
 функция I_- 61
Остановленной струи метод 305
- Парациклофан с 1,4-дигидроникотин-амидом 245
Переходное состояние 258, 280, 281, 284, 302
 изменение структуры по сравнению с основным состоянием 328
 карбониевого иона 314
 стабилизация 172, 222, 258
Пероксида распад 237
Пиридоксальфосфата модель 202, 203
Продуктивный комплекс 298, 311
Промежуточный продукт
 ангидрид 228, 253, 260—262
 Аррениуса (равновесный) 19
 ацетилимидазол 166
 ацетилнитрит 164
 ацетилпиридинийхлорид 165
 ацилциклоамилоза 324—326
 бензин 78
Вант—Гоффа (стационарный) 19
выделение 159, 166, 305, 308, 325
имид 267
имин 170—172, 183, 202, 208, 284, 315
карбен 78
лактам 266
обнаружение 109, 159, 166, 227, 262, 266
оксазолин 268
оксазолон 267
сульфенилгалогенид 160
тетраэдрический 73, 123, 179, 283, 284, 287, 289
фиксация 109, 159, 163, 165, 193
фосфорилимидазол 169
цвиттерион 290
- циклический ион оксония 264
циклический фосфат 270
эпоксид 269
- Протеазы
 сериновые 142—146, 259
 сульфгидрильные 146
Протона перенос 15, 54, 104, 122, 125—134, 249, 258
 эффект растворителя 34—38, 113, 124, 128, 266
Протонного перескока механизм 123
- Разрыв связи
 ацил — кислород 74
 сера — кислород 160
 углерод — водород 224, 225
 углерод — кислород 128, 160
 углерод — углерод 221—224
Растворителя влияние
 на комплексообразование 312, 313
 — перенос протона 34—36
Рацемизация миндальной кислоты 151
Рацемизация 51, 80, 183, 184, 267
Рибонуклеазы модель 329
- Саккура — Тетрода уравнение 295
Сближения эффект 229, 275, 297, 298, 336, 337
Семикарбазои 170
Скоростьлимитирующая стадия 101, 102, 179, 256, 262, 308
 деацилировании 336
 образования енола 224
 окисления 194
 отрыва протона 171, 194
 переноса протона 104, 128
 разрыва связи 128
Солевой эффект 40—46
Сольватация
 реагента 52—54, 298
 энтальпии 52—54, 303, 304, 317
 энтропия 52—54, 298, 303, 304, 317
Сольволиз
 алкилгалогенида 16, 48, 159
 алкильного сложного эфира 176—180, 183, 225, 226, 256, 258, 259, 266, 304—306, 313, 324, 332, 339
 амида 71, 75, 76, 227, 263, 266, 267, 324
 β -амидокислоты 262
 α -аминокислоты сложного эфира 225, 226
ангидрида 45, 108, 113, 162—164, 179
анилида 253

- аспирина 250
 ацеталя 71, 100, 250
 ацетилимидазола 166, 313, 324
 бензилгалогенида 12
 глутаровой кислоты арильного
 сложного эфира 260—262
 глюкопиранозиды 332
 диамида 267, 268
 имида 227
 4(4'-имидазолил)масляной кислоты
 сложного эфира 265, 266
 иминолактона 288, 289
 карбоната 323
 4(N,N'-диметиламиномасляной
 (или валериановой) кислоты
 сложного эфира 266
 ω-метоксикалкилбензолсульфоната
 264
 мочевины 241, 244, 245
 нитрила 76
 пенициллина 230, 323
 сложного эфира 11, 73—77, 81,
 110—115, 160, 161, 163; *см. так-
 же* Алкильный сложный эфир,
 Фенильный сложный эфир
 сукцинанилиновой кислоты 262
 сукциниласпирина 252
 сульфата 323
 тиольного сложного эфира 227
 фенильного сложного эфира 166—
 168, 176—180, 250—253, 257—
 267, 269, 273, 274, 282—287, 306,
 308, 313, 322—324, 328, 335,
 338
 фосфата 45, 163, 166, 231, 232,
 256, 323, 330
 фталаминовой кислоты производ-
 ного 253, 254, 263
 фторфосфата 231, 286
 β-цианокислоты 262
 интарной кислоты арильного слож-
 ного эфира 260—262
 Степень свободы
 вращательная 249, 260, 261, 303
 поступательная 273, 295, 297, 303,
 337
 Стереозаселенности контроль 277
 Структуры и реакционной способно-
 сти взаимосвязь 121, 176
 Субстрата фиксация 298, 299
 Тафта параметр σ*
 Тетрагидрофольевой кислоты модель
 209
 Тиазолия ион 174, 175
 Трансаминирование 183, 184, 315
 Транскетотлаза 175
 Трансфосфорилирование 232
 Трис(4,5-диизопропилимидазол-2-
 ил)фосфин, комплекс с Zn(II) 240
 Трипсинная модель 325
 Тройной комплекс с ионом металла
 229, 230
 Углерода перенос 209
 Уреаза модель 241, 242
 Ускорение
 в результате образования комплек-
 са с переносом заряда 313—316
 энтальпия активации 303
 энтропия активации 266, 274, 303,
 314, 315, 329
 Фенантролин-2-карбоксальдегидный
 комплекс Zn(II) 191, 229
 Фермент
 активный центр 181, 207, 251
 апо 186
 ацилфермент 259, 265, 328
 внутримолекулярная реакции как
 его модель 270
 модель 202, 203, 210, 215, 228,
 240—246, 283, 296, 335, 341; *см.
 также* Катализ за счет комплек-
 сообразования
 полусинтетический 194
 трансаминаза 205
 холо 186
 Фриделя—Крафта реакция 181
 3-Фосфоглицеральдегидрогеназа 189
 Фосфорилирование 232
 Цетилтриметиламмонийбромид 193,
 338, 339
 Циклоамилоза (циклодекстрин) 318—
 331
 ковалентный катализ 321
 комплексообразование 321
 конформационный эффект 328
 микроокружения эффект 328
 модифицированная N-гистаминовой
 группой 330
 — двумя имидазолильными груп-
 пами 330
 — пиридоксамином 330
 нековалентный катализ 321, 328

- сравнение с ферментом по каталитической активности 327, 328
структура 319
специфический катализ 323, 324
- Электрона перенос 235—240
Электронный сток 184
Электростатический эффект 226, 234, 333—335, 338, 339
Электрофильность 180, 181
- Электрофильный катализ (реакция) 180—185
Элиминирование 183, 240
Энергетический профиль катализа комплексобразованием 298, 299
каталитической реакции 11, 12, 17, 73, 93, 160
некаталитической реакции 11, 12, 17, 93, 160
Эффективная локальная концентрация 194, 247, 271, 272, 331, 335

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора перевода	5
Предисловие авторов	6
1. Введение	7
1.1. Определения	8
1.2. Основа каталитического действия	14
1.3. Катализ и константа равновесия	16
1.4. Катализ и кинетика	18
1.5. Классификация типов катализа	21
Литература	22
2. Перенос протона	23
2.1. Перенос протона с участием гидроксоний- и гидроксид-ионов	23
2.2. Взаимосвязь между константами скорости и равновесиями при переносе протона	28
2.3. Системы общих кислот и оснований в переносе протона	31
2.4. Роль растворителя в переносе протона	34
2.5. Перенос протона в неводных средах	36
2.6. Перенос протона в ферментативных реакциях	38
Литература	38
3. Катализ окружением	39
3.1. Введение	39
3.2. Влияние солей	40
3.2.1. Влияние ионной силы на константу скорости	40
3.2.2. Катализ электролитами	42
3.3. Влияние растворителей	46
3.3.1. Влияние диэлектрической проницаемости на кинетику реакций	46
3.3.2. Влияние растворителей на реакции с участием ионов	49
3.3.3. Влияние растворителей на реакции с участием нейтральных молекул	52
3.3.4. Межфазный и трехфазный катализ	54
Литература	55
4. Катализ ионами гидроксония и гидроксида	56
4.1. Функции кислотности и основности	58
4.2. Протон как катализатор	61
4.3. Влияние кислотности среды на скорость реакций, катализируемых ионами гидроксония	66
4.4. Механизмы некоторых реакций, катализируемых ионами гидроксония	71
4.5. Гидроксид-ион как катализатор	78

4.6. Катализ лиоксид-ионами в неводных растворителях	82
Литература	84
5. Общий кислотно-основной катализ: органические реакции	85
5.1. Каталитический закон Бренстеда	88
5.2. Смысл каталитического закона Бренстеда (его взаимосвязь с процессом переноса протона)	91
5.3. Смысл параметров α и β	94
5.4. Изотопные эффекты в общем катализе	98
5.5. Соотношение между общим и специфическим катализом	100
5.6. Механизмы общего кислотного и общего основного катализа	102
5.7. Сравнение общего основного и нуклеофильного катализа	108
5.8. Установление каталитической стадии в многостадийных процессах	114
5.9. Принудительный общий кислотно-основной катализ	117
5.10. Положение протона в переходном состоянии реакций общего катализа	132
5.11. Теория переноса протона Маркуса	133
5.12. Восприимчивость к общему кислотно-основному катализу	134
Литература	136
6. Общий кислотно-основной катализ: ферментативные реакции	137
6.1. Общие кислоты и основания в молекулах ферментов	137
6.2. Общий кислотно-основной катализ нуклеофильными группами ферментов	138
6.3. Ферментативный перенос протона: сериновые протеазы	142
6.4. Ферментативный перенос протона: сульфгидрильные протеазы	146
6.5. Ферментативный перенос протона: декарбоксилазы	146
6.6. Ферментативный перенос протона: металлоферменты	149
6.7. Ферментативный перенос протона: рацемизация миндальной кислоты	151
6.8. Ферментативный перенос протона: лизоцим	151
6.9. Ферментативный перенос протона: стереохимия	153
Литература	153
7. Нуклеофильный и электрофильный катализ	154
7.1. Введение	154
7.2. Нуклеофильный катализ	155
7.2.1. Нуклеофильность	155
7.2.2. Механизмы нуклеофильного катализа	159
7.2.3. Галогенид-ионы как катализаторы	159
7.2.4. Гидроксид-ионы как катализаторы	161
7.2.5. Третичные амины как катализаторы	164
7.2.6. Имидазол как катализатор	166
7.2.7. Катализ первичными и вторичными аминами	170
7.2.8. Катализ цианид-ионом и ионом тиазолия	172
7.2.9. Катализ нуклеофилами ферментативной природы	176
7.2.10. Границы между нуклеофильным и общим основным катализом	176
7.3. Электрофильный катализ	180
7.3.1. Электрофильность	180
7.3.2. Катализ галогенидами металлов (кислотами Льюиса), гидроксидами и карбониевыми ионами	181
7.3.3. Катализ галогенами и другими электрофилами	182
7.3.4. Катализ карбонильными соединениями	182
7.3.5. Катализ электрофилами ферментативной природы	183
Литература	185

8. Коферменты	186
8.1. Введение	186
8.2. Окислительно-восстановительные коферменты	186
8.2.1. Никотинамидадениндинуклеотид (NAD^{+})	188
8.2.2. Флавиновые коферменты	190
8.2.3. Кобамидные и кобаламинные коферменты (витамины B_{12})	195
8.2.4. Аскорбиновая кислота (витамин С)	197
8.2.5. Ферридоксин	198
8.3. Коферменты, не обладающие окислительно-восстановительными свойствами	199
8.3.1. Тиаминпирофосфат (витамин B_1)	199
8.3.2. Пиридоксальфосфат (витамин B_6)	200
8.3.3. Тетрагидрофолиевая кислота	208
8.3.4. Биотин	209
8.3.5. S-Аденозилметионин	210
8.3.6. Кофермент А	212
8.3.7. Пуриновые фосфаты	213
8.3.8. Пиримидиновые фосфаты	214
8.3.9. Глутатион	215
8.3.10. Витамины А, D, Е и К	216
Литература	218
9. Катализ ионами металлов	220
9.1. Введение	220
9.2. Суперкислотный катализ	220
9.2.1. Разрыв углерод-углеродных и углерод-водородных связей	221
9.2.2. Присоединение к двойным углерод-кислородным и углерод-азотным связям	225
9.2.3. Рычаги суперкислотного катализа	233
9.3. Катализ с переисом электрона	235
9.3.1. Окислительно-восстановительные реакции ионов металлов	235
9.3.2. Простой окислительно-восстановительный катализ	236
9.3.3. Ион металла как мостик между двумя субстратами	238
9.4. Ферментативные модели с участием ионов металлов	240
Литература	246
10. Внутримолекулярный катализ и внутримолекулярные реакции	247
10.1. Внутримолекулярное ускорение реакции общей кислотой или общим основанием	248
10.1.1. Ускорение под действием протонированной или свободной карбоксильной группы или обеими группами одновременно	248
10.1.2. Ускорение под действием протонированного фосфата	255
10.1.3. Ускорение спиртовой и алкоксидной группами	256
10.1.4. Ускорение имидазольными группами	258
10.2. Внутримолекулярное нуклеофильное или электрофильное ускорение	260
10.2.1. Ускорение карбоксилат-ионом и протонированной карбоксильной группой	260
10.2.2. Ускорение алкоксильными, алкилтио- и галогенидными группами	264
10.2.3. Ускорение третичными аминами и имидазолом	265
10.2.4. Ускорение амидными группами	267
10.2.5. Ускорение гидроксильной группой и первичными аминами	269
10.2.6. Ускорение электрофильными группами	270
10.2.7. Внутримолекулярные модели ферментов	270

10.3. Сравнение межмолекулярного и внутримолекулярного катализа	271
10.4. Внутримолекулярные реакции (лактонизация)	275
10.4.1. Орбитальное управление	275
10.4.2. Контроль «стереозаселенности»	277
Литература	277
11. Полифункциональный катализ	279
11.1. Введение	279
11.2. Внутримолекулярный полифункциональный катализ	280
11.2.1. Общий кислотно-основной катализ	280
11.2.2. Общий основной — общий основной катализ	281
11.2.3. Общий кислотный — общий основной катализ	282
11.2.4. Нуклеофильный — общий основной катализ	282
11.2.5. Нуклеофильно-электрофильный катализ	283
11.3. Полифункциональный катализ бифункциональными молекулами	285
11.3.1. Бифункциональные нуклеофилы	285
11.3.2. Бифункциональный катализ	287
11.3.3. Бифункциональный катализ с одним внутримолекулярным и одним межмолекулярным катализатором	290
11.3.4. Влияние комплексобразования на катализ ионами металлов	292
11.4. Обнаружение полифункционального катализа	293
11.5. Модели ферментов, основанные на полифункциональном катализе	296
Литература	296
12. Катализ как результат комплексобразования	297
12.1. Теория ускорения в результате комплексобразования	298
12.1.1. Фиксация субстрата	298
12.1.2. Концентрационные профили	299
12.1.3. Влияние комплексобразования на активационные параметры бимолекулярных реакций	303
12.2. Ковалентные комплексы	304
12.2.1. Карбонильные комплексы	304
12.2.2. Аминные комплексы	306
12.2.3. Нуклеофилы с каталитически активной группой	307
12.2.4. Электрофилы с каталитически активной группой	309
12.3. Нековалентные комплексы	310
12.3.1. Ионные комплексы и комплексы с водородной связью	312
12.3.2. Неполарные комплексы	313
А. Молекулярные π -комплексы	313
Б. Комплексы алифатических углеводов	316
В. Комплексы включения	318
12.3.3. Полимерные комплексы	331
12.3.4. Мицеллярные комплексы	337
12.4. Модели ферментов, основанные на комплексобразовании	341
Литература	341
¹ Предметный указатель	343

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».

54
Бенд
М.Бендер, Р.Бергерон, М.Комияма

Биоорганическая **ХИМИЯ** ферментативного **КАТАЛИЗА**

